



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº **3842**

BUENOS AIRES, **17 JUN 2013**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-006054-13-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CONTROLIP / FENOFIBRATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS 160 mg, aprobada por Certificado Nº 55.154.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº

3842

Que a fojas 100 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada CONTROLIP / FENOFIBRATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS 160 mg, aprobada por Certificado Nº 55.154 y Disposición Nº 4252/09, propiedad de la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 45 a 68.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4252/09 los prospectos autorizados por las fojas 45 a 52, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº **3842**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.154 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-006054-13-3

DISPOSICIÓN Nº

js

3842


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**3842**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.154 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo: Nombre comercial / Genérico/s: CONTROLIP / FENOFIBRATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS 160 mg.-
Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4252/09.-
Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007051-09-7.-

5.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4252/09.-	Prospectos de fs. 45 a 68, corresponde desglosar de fs. 45 a 52.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., Titular del Certificado



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

de Autorización N° 55.154 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días.....**17 JUN 2013**.....,del mes de.....

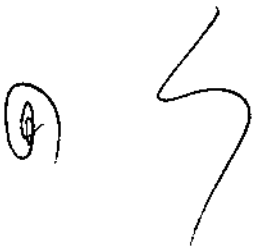
Expediente N° 1-0047-0000-006054-13-3

DISPOSICIÓN N°

3842

js


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13° Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217



PROYECTO DE PROSPECTO

CONTROLIP

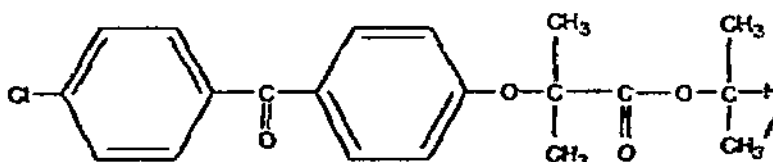
Lista T076

FENOFIBRATO 160 mg

Cápsulas duras - Expendio bajo receta - Industria Francesa

COMPOSICIÓN

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-clorobenzoil) fenoxi]-2-metil-propanoico, 1-metiletil éster y posee la siguiente fórmula estructural:



La fórmula empírica es $C_{20}H_{21}O_4Cl$ 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 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 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

Dra. María Alejandra Bianchi
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica - Directora técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7969
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366



factorios 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

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 morbimortalidad 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).

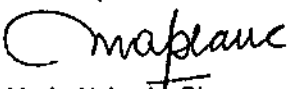
La consecuente disminución de los triglicéridos produce una alteración del tamaño y composición de las partículas de LDL, de pequeñas y densas (consideradas aterógenas debido a su sensibilidad a la oxidación) a partículas grandes y flotantes. Estas partículas más grandes poseen mayor afinidad por los 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 hiperuricémicos 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


Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.


Dra. Mónica E Yoshida
Farmacéutica - Directora técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.



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

Ancianos: 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: ControlLip 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: La farmacocinética del Ácido Fenofibrato fue estudiada en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa. Los pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina [Cl_{Cr}] ≤ 30 mL/min) mostraron un incremento de 2.7 veces en la exposición al Ácido Fenofibrato y una acumulación aumentada de Ácido Fenofibrato durante la dosificación crónica, comparada con los sujetos sanos. Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (Cl_{Cr} 30-80 mL/min) tuvieron una exposición similar pero un aumento de la vida media para el Ácido Fenofibrato comparada con los sujetos sanos. Basado en estos hallazgos, el uso de ControlLip deberá ser evitado en pacientes que tengan un deterioro renal severo; se requerirá una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada.

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)

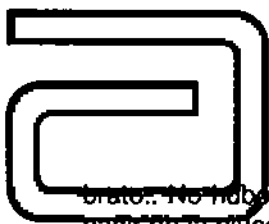
La administración concomitante de Fenofibrato con Pravastatina (40 mg) una vez al día durante 10 días ha demostrado un aumento de la C_{max} media y del AUC para la Pravastatina de un 36% (rango de 69% de disminución a 321% de aumento) y 28% (rango desde 54% de disminución a 128% de aumento), respectivamente, y para la 3 α -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 Fenofi-

Dra. María Alejandra Blanc
 Farmacéutica – Co-Directora Técnica
 Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica E Yoshida
 Farmacéutica – Directora técnica
 Abbott Laboratories Argentina S.A.



brato.: No hubo un efecto estadísticamente significativo derivado de las dosis múltiples de Fenofibrato sobre el AUC o nivel 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.

POSOLOGIA - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Los pacientes deberán recibir una dieta hipograsa apropiada para disminuir los lípidos antes de recibir ControlLip y deberán continuar dicha dieta durante el tratamiento con ControlLip. ControlLip 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 ControlLip 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 ControlLip si dichos niveles de lípidos caen significativamente por debajo del rango deseado.

CONTRAINDICACIONES

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

ControlLip 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)

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.

Dra. María Alejandra Bianc
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica E Yoshida
Farmacéutica - Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.



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 Controlip e inhibidores de la HMG-CoA reductasa, a menos 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 3 α -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 creatínfosfoquinasa (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

Maria Blanc

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Mónica E Yoshida

Dra. Mónica E Yoshida
Farmacéutica - Directora técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.



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 rhabdomiolisis, 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 inexplicado, 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 PRECAUCIÓN CUANDO SE ADMINISTREN ANTICOAGULANTES CUMARÍNICOS JUNTO CON CONTROLIP. LA DOSIS DEL ANTICOAGULANTE DEBERÁ SER REDUCIDA PARA MANTENER EL TIEMPO DE PROTROMBINA/RIN EN LOS NIVELES DESEADOS PARA PREVENIR COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS. SON ACONSEJABLES DETERMINACIONES FRECUENTES DEL TIEMPO DE PROTROMBINA/RIN HASTA QUE ESTOS PARÁMETROS 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.

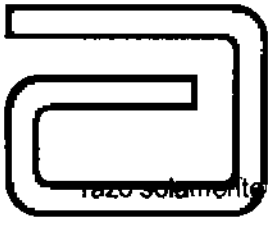
Ciclosporina: Debido a que la ciclosporina puede producir nefrotoxicidad con disminución del clearance de creatinina y por aumento de la creatinina sérica y, teniendo en cuenta que la excreción renal es la principal vía de eliminación de los fibratos incluyendo Controlip, existe un riesgo que una interacción 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, 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.

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 emba-

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica E Yoshida
Farmacéutica - Directora técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.



razo 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 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

Los eventos adversos informados en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con Fenofibrato durante los estudios clínicos doble ciego y controlados contra placebo, independientemente de la causalidad, se detallan en la siguiente tabla. Los eventos adversos llevaron a la discontinuación del tratamiento en 5% de los pacientes tratados con Fenofibrato y en el 3% de los que recibieron placebo. Los eventos más frecuentes fueron elevaciones en las pruebas de la función hepática, causando la discontinuación del tratamiento con Fenofibrato en el 1.6% de los pacientes en estudios doble ciego.

Handwritten signature

Sistema corporal - Evento adverso	Fenofibrato (N=439)	Placebo (N=365)
Generales		
Dolor abdominal	4.6%	4.4%
Dorsalgia	3.4%	2.5%
Cefalea	3.2%	2.7%
Astenia	2.1%	3.0%
Síndrome gripal	2.1%	2.7%
Digestivo		
Tests de función hepática anormal	7.5%*	1.4%
Diarrea	2.3%	4.1%
Náuseas	2.3%	1.9%
Constipación	2.1%	1.4%
Trastornos metabólico nutricionales		
Aumento de TGP	3.0%	1.6%
Aumento de CPK	3.0%	1.4%
Aumento de TGO	3.4%*	0.5%
Respiratorio		
Trastorno respiratorio	6.2%	5.5%
Rinitis	2.3%	1.1%

* Diferencia significativa con placebo

Los eventos adversos adicionales informados durante la vigilancia post comercialización o por tres o más pacientes incluidos en estudios controlados contra placebo o informados en otros estudios abiertos controlados, independientemente de la causalidad, se detallan a continuación.

Generales: Lesión accidental, reacción alérgica, dolor de pecho, quiste, fiebre, hernia, infección, malestar y dolor inespecífico.

Sistema cardiovascular: Angor, arritmia, fibrilación auricular, trastorno cardiovascular, trastorno coronario, electrocardiograma anormal, extrasístoles, hipertensión, hipotensión, migraña, infarto de miocardio, palpitaciones, trastorno vascular periférico, flebitis, taquicardia, vena varicosa, trastorno vascular, vasodilatación, eventos venosos tromboembólicos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) y extrasístoles ventriculares.

Sistema digestivo: Anorexia, colecistitis, coledocistitis, colitis, diarrea, úlcera duodenal, dispepsia, eructos, esofagitis, flatulencia, gastritis, gastroenteritis, trastorno gastrointestinal, aumento del apetito, ictericia, esteatosis hepática, náuseas, pancreatitis, úlcera péptica, trastorno rectal, hemorragia rectal, trastorno odontológico y vómitos.

Sistema endocrino: Diabetes mellitus

Handwritten signature of Dra. María Alejandra Blanc

Dra. María Alejandra Blanc
 Farmacéutica - Co-Directora Técnica
 Abbott Laboratories Argentina S.A.

Handwritten signature of Dra. Mónica E. Yoshida

Dra. Mónica E. Yoshida
 Farmacéutica - Directora técnica
 Abbott Laboratories Argentina S.A.



Sistema hemolinfático: Anemia, equimosis, eosinofilia, leucopenia, linfadenopatía, y trombocitopenia.

Pruebas de laboratorio: Aumento de fosfatasa alcalina, aumento de bilirrubina, aumento del nitrógeno ureico, aumento de creatinina sérica, aumento de γ GT, aumento de LDH, aumento de TGP y de TGO.

Trastornos metabólicos y nutricionales: Edema, gota, hiperuricemia, hipoglucemia, edema periférico, aumento de peso, y pérdida de peso.

Sistema musculoesquelético: Artralgia, artritis, artrosis, bursitis, trastorno articular, calambres en las piernas, mialgia, miastenia, miositis, rabdomiolisis y tenosinovitis.

Sistema nervioso: Ansiedad o nerviosismo, depresión, mareos, xerostomía, hipertonia, insomnio, disminución de la libido, neuralgia, parestesia, somnolencia y vértigo.

Sistema respiratorio: Alveolitis pulmonar alérgica, asma, bronquitis, aumento de la tos, disnea, laringitis, faringitis, neumonía y sinusitis.

Piel y faneras: Acné, alopecia, dermatitis de contacto, eccema, dermatitis micótica, herpes simple, herpes zóster, exantema máculopapuloso, trastorno ungueal, reacción de fotosensibilidad, prurito, erupción, sudoración, trastorno cutáneo, úlcera cutánea, urticaria y **reacciones cutáneas severas (por ejemplo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica).**

Órganos de los sentidos: Visión anormal, ambliopía, catarata, conjuntivitis, otalgia, trastorno ocular, otitis media y trastorno de refracción.

Sistema urogenital: Disfunción renal, cistitis, disuria, ginecomastia, trastorno prostático, embarazo no intencional, poliuria, urolitiasis y candidiasis vaginal.

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 estuviera 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 hemodiálisis. 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 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 Elizalde - Ciudad 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.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 55154

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 piso 13 (1001) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - **Planta Industrial:** Av. Valentín Vergara 7989 (B1891EUE), Ingeniero Allan, Partido de Florencio Varela, P. rovincia de Buenos Aires - **Directora Técnica:** Mónica E. Yoshida - Farmacéutica.

Fecha de última revisión: Abril 2013

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica E Yoshida
Farmacéutica - Directora técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.