



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

**DISPOSICIÓN N° 2596**

BUENOS AIRES, 20 MAY 2010

VISTO el Expediente N° I-0047-0000-015008-09-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT),  
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones GADOR S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno de un país integrante del Anexo I del Decreto 150/92.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93 ), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93 ).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



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

DISPOSICIÓN N° **2 5 9 6**

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y Decreto 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE



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

DISPOSICIÓN N° 2596

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales ( REM ) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial GADOLIP y nombre/s genérico/s ACIDO FENOFIBRICO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por GADOR S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote



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

**2596**

**DISPOSICIÓN N°**

a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifiqúese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-015008-09-9

DISPOSICIÓN N°:

**2596**

**DR. CARLOS CHIALE**  
**INTERVENTOR**  
**A.N.M.A.T.**



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

**2 5 9 6**

Nombre comercial: GADOLIP.

Nombre/s genérico/s: ACIDO FENOFIBRICO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: DARWIN 429, CIUDAD DE BUENOS AIRES y SANTA ROSA 3676 VICTORIA, SAN FERNANDO, PROV. DE BUENOS AIRES (ETAPA DE ENCAPSULADO).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA.

Nombre Comercial: GADOLIP 45.

Clasificación ATC: C10A2 .

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO CONCOMITANTE CON ESTATINAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA MIXTA. ESTA INDICADO COMO COMPLEMENTO DE LA DIETA EN COMBINACION CON UNA ESTATINA PARA REDUCIR LOS TRIGLICERIDOS Y AUMENTAR EL C- HDL EN PACIENTES CON



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

2596

DISLIPIDEMIA MIXTA Y CARDIOPATIA CORONARIA O UN EQUIVALENTE DE RIESGO DE CARDIOPATIA CORONARIA BAJO TRATAMIENTO OPTIMO CON ESTATINAS, PARA ALCANZAR SU OBJETIVO DE C-LDL. LOS EQUIVALENTES DE RIESGO DE CARDIOPATIA CORONARIA INCLUYEN OTRAS FORMAS CLINICAS DE ENFERMEDAD ATEROESCLEROTICA (ARTERIOPATIA PERIFERICA, ANEURISMA AORTICO ABDOMINAL Y ENFERMEDAD SINTOMATICA DE LAS ARTERIAS CAROTIDAS), DIABETES TIPO II MULTIPLES FACTORES DE RIESGO DE CARDIOPATIA CORONARIA A 10 AÑOS MAYOR AL 20%. TRATAMIENTO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA SEVERA. ESTA INDICADO COMO TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO DE LA DIETA PARA REDUCIR LOS TRIGLICERIDOS EN PACIENTES CON HIPERTRIGLICERIDEMIA SEVERA LOS NIVELES EXTREMADAMENTE ELEVADOS DE TRIGLICERIDOS SERICOS (POR EJP MAYOR DE 2000 MG) PUEDEN AUMENTAR EL RIESGO DE PANCREATITIS EL EFECTO DE LA INTERVENCION CON ACIDO FENOFIBRICO EN LA REDUCCION DEL RIESGO, AUN NO HA SIDO ESTUDIADO EN FORMA ADECUADA UN MEJOR CONTROL GLUCEMICO EN PACIENTES DIABETICOS QUE PRESENTAN QUILOMICRONEMIA EN AYUNAS GENERALMENTE OBIARA LA NECESIDAD DE INTERVENCION FARMACOLOGICA ESTA INDICADO COMO TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO DE LA DIETA PARA REDUCIR LAS CONCENTRACIONES ELEVADAS DE C LDL, TRIGLICERIDOS C TOTAL Y APO B Y AUMENTAR EL C HDL EN PACIENTES CON HIPERLIPIDEMIA PRIMARIA O DISLIPEMIA MIXTA.



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

2596

Concentración/es: 45 MG de ACIDO FENOFIBRICO (COMO FENOFIBRATO DE COLINA).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: ACIDO FENOFIBRICO (COMO FENOFIBRATO DE COLINA) 45 MG.

Excipientes: TALCO 1.104 MG, PROPILENGLICOL 0.416 MG, DIOXIDO DE TITANIO 0.196 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 36.64 MG, ANHIDRIDO SILICICO COLOIDAL 0.52 MG, HIDROXIPROPILCELULOSA 3.12 MG, POLIVINILPIRROLIDONA K 25 3.26 MG, ESTEARILFUMARATO SODICO 1.04 MG KOLLICOAT MAE 100 P 4,144 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/ PVC-ACLAR

Presentación: POR 14, 28, 30, 56, 60, 90, 500 Y 1000 CAPSULAS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO).

Contenido por unidad de venta: POR 14, 28, 30, 56, 60, 90, 500 Y 1000 CAPSULAS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO).

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA desde: 15 °C. hasta: 30 °C; PRESERVAR DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.



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

2596

Forma farmacéutica: CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA

Nombre Comercial: GADOLIP 135

Clasificación ATC: C10A2 .

Indicación/es autorizada/s : TRATAMIENTO CONCOMITANTE CON ESTATINAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA MIXTA. ESTA INDICADO COMO COMPLEMENTO DE LA DIETA EN COMBINACION CON UNA ESTATINA PARA REDUCIR LOS TRIGLICERIDOS Y AUMENTAR EL C- HDL EN PACIENTES CON DISLIPIDEMIA MIXTA Y CARDIOPATIA CORONARIA O UN EQUIVALENTE DE RIESGO DE CARDIOPATIA CORONARIA BAJO TRATAMIENTO OPTIMO CON ESTATINAS, PARA ALCANZAR SU OBJETIVO DE C-LDL. LOS EQUIVALENTES DE RIESGO DE CARDIOPATIA CORONARIA INCLUYEN OTRAS FORMAS CLINICAS DE ENFERMEDAD ATEROESCLEROTICA (ARTERIOPATIA PERIFERICA, ANEURISMA AORTICO ABDOMINAL Y ENFERMEDAD SINTOMATICA DE LAS ARTERIAS CAROTIDAS), DIABETES TIPO II MULTIPLES FACTORES DE RIESGO DE CARDIOPATIA CORONARIA A 10 AÑOS MAYOR AL 20%. TRATAMIENTO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA SEVERA. ESTA INDICADO COMO TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO DE LA DIETA PARA REDUCIR LOS TRIGLICERIDOS EN PACIENTES CON HIPERTRIGLICERIDEMIA SEVERA LOS NIVELES EXTREMADAMENTE ELEVADOS DE TRIGLICERIDOS SERICOS (POR EJP MAYOR DE 2000 MG) PUEDEN AUMENTAR EL RIESGO DE PANCREATITIS EL EFECTO DE LA INTERVENCION CON ACIDO FENOFIBRICO EN LA REDUCCION DEL RIESGO,





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

2596

AUN NO HA SIDO ESTUDIADO EN FORMA ADECUADA UN MEJOR CONTROL GLUCEMICO EN PACIENTES DIABETICOS QUE PRESENTAN QUILOMICRONEMIA EN AYUNAS GENERALMENTE OBIARA LA NECESIDAD DE INTERVENCION FARMACOLOGICA ESTA INDICADO COMO TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO DE LA DIETA PARA REDUCIR LAS CONCENTRACIONES ELEVADAS DE C LDL, TRIGLICERIDOS C TOTAL Y APO B Y AUMENTAR EL C HDL EN PACIENTES CON HIPERLIPIDEMIA PRIMARIA O DISLIPEMIA MIXTA.

Concentración/es: 135 MG de ACIDO FENOFIBRICO (COMO FENOFIBRATO DE COLINA).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: ACIDO FENOFIBRICO (COMO FENOFIBRATO DE COLINA) 135 MG.

Excipientes: HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 109.92 MG, ANHIDRIDO SILICICO COLOIDAL 1.56 MG, HIDROXIPROPILCELULOSA 9.36 MG, ESTEARILFUMARATO DE SODIO 3.12 MG, PVP K 25 9.78 MG, KOLLICOAT MAE 100 P 12.432 MG, TALCO 3,312 MG, PROPILENGLICOL 1,248 MG, DIOXIDO DE TITANIO 0,588 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/ PVC-ACLAR.

Presentación: POR 14, 28, 30, 56, 60, 90, 500 Y 1000 CAPSULAS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO).

Contenido por unidad de venta: POR 14, 28, 30, 56, 60, 90, 500 Y 1000 CAPSULAS (LOS



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

DOS ÚLTIMOS DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO).

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA desde: 15 °C. hasta: 30 °C; PRESERVAR DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°:

**2 5 9 6**

DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'CHIALE'.

**2 5 9 6**

**DR. CARLOS CHIALE**  
**INTERVENTOR**  
**A.N.M.A.T.**



**Proyecto de rotulo y etiqueta:**

**GADOLIP 45**  
**Ácido fenofibrico 45 mg**  
**Cápsulas de liberación prolongada**

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 14 Cápsulas de liberación prolongada

**Composición:**

Cada cápsula de liberación prolongada de **Gadolip 45** contiene:

Ácido fenofibrico (equivalente a 59,56 mg de fenofibrato de colina))	45 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa	36,64 mg
PVP K 25	3,26 mg
Hidroxiopropilcelulosa	3,12 mg
Anhídrido silícico coloidal	0,52 mg
Estearil fumarato de sodio	1,04 mg
Kollicoat MAE 100 P	4,144 mg
Propilenglicol	0,416 mg
Dióxido de titanio	0,196 mg
Talco	1,104 mg

Posología: ver prospecto interno

Lote N°:

Vencimiento:

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

Conservar en su envase original a temperatura entre 15 y 30 °C.

**"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

GADOR S.A.

GADOR S.A.  
*Adelmo F. Abeniaca*  
ADELMO F. ABENIACA  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.

*Noemi Greco*  
NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9917

Darwin 429, C1414CUI Buenos Aires. Teléfono: 4858-9000.

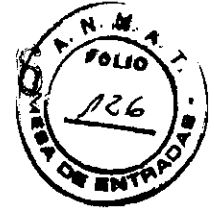
Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

**NOTA:** Igual texto será utilizado para las presentaciones de 28, 30, 56, 60, 90, 500 y 1000 cápsulas de liberación prolongada, siendo las dos últimas para USO HOSPITALARIO exclusivamente

259



GADOR S. A.  
*Adelmo F. Abenigar*  
ADELMO F. ABENIGAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.  
*Olga Noemi Greco*  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 5

2596



**Proyecto de rotulo y etiqueta:**

**GADOLIP 135**  
**Ácido fenofibrico 135 mg**  
**Cápsulas de liberación prolongada**

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 14 Cápsulas de liberación prolongada

**Composición:**

Cada cápsula de liberación prolongada de **Gadolip 135** contiene:

Ácido fenofibrico (equivalente a 178,68 mg de fenofibrato de colina) .....	135 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa .....	109,92 mg
PVP K25 .....	9,78 mg
Hidroxipropilcelulosa .....	9,36 mg
Anhidrido silícico coloidal .....	1,56 mg
Estearil fumarato de sódio .....	3,12 mg
Kollicoat MAE 100 P .....	12,432 mg
Propilenglicol .....	1,248 mg
Dióxido de Titanio .....	0,588 mg
Talco .....	3,312 mg

**Posología:** ver prospecto interno

Lote N°:

Vencimiento:

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

Conservar en su envase original a temperatura entre 15 y 30 °C.

**"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

**GADOLIP S.A.**  
*Adelmo F. Abeniguar*  
**ADELMO F. ABENIGUAR**  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.089

**GADOLIP S.A.**  
*Olga Noemi Greco*  
**OLGA NOEMI GRECO**  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 92.000

2596



**GADOR S.A.**

Darwin 429, C1414CUI Buenos Aires. Teléfono: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

**NOTA:** Igual texto será utilizado para las presentaciones de 28, 30, 56, 60, 90, 500 y 1000 cápsulas de liberación prolongada, siendo las dos últimas para USO HOSPITALARIO exclusivamente.

GADOR S.A.  
*[Handwritten signature]*  
ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.088

GADOR S.A.  
*[Handwritten signature]*  
OLGA N. GRECO  
DIRECTORA TECNICA

2596  
FOLIO  
129  
INDUSTRIA ARGENTINA

Proyecto de prospecto interior del envase.

**GADOLIP 45 y 135**  
**Ácido fenofibrico 45 y 135 mg**

Cápsulas de liberación prolongada

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Composición:

Cada cápsula de liberación prolongada de **Gadolip 45** contiene:

Ácido fenofibrico (equivalente a 59,56 mg de fenofibrato de colina) .....	45 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa .....	36,64 mg
PVP K 25 .....	3,26 mg
Hidroxiopropilcelulosa.....	3,12 mg
Anhídrido silícico coloidal .....	0,52 mg
Estearil fumarato de sodio .....	1,04mg
Kollicoat MAE 100 P .....	4,144 mg
Propilenglicol .....	0,416 mg
Dióxido de titanio .....	0,196 mg
Talco .....	1,104 mg

Cada cápsula de liberación prolongada de **GADOLIP 135** contiene:

Ácido fenofibrico (equivalente a 178,68 mg de fenofibrato de colina)) .....	135 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa .....	109,92 mg
PVP K25 .....	9,78 mg
Hidroxiopropilcelulosa.....	9,36 mg
Anhídrido silícico coloidal .....	1,56 mg
Estearil fumarato de sódio .....	3,12 mg

GADOR S.A.  
*Adelmo F. Abeniaca*  
ADELMO F. ABENIACA  
APODERADO  
C.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.  
*Olga Noemi Greco*  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. N° 507



2596



Kollicoat MAE 100 P .....	12,432 mg
Propilenglicol .....	1,248 mg
Dióxido de Titanio .....	0,588 mg
Talco .....	3,312 mg

**ACCION TERAPEÚTICA**

GADOLIP® es un activador del receptor alfa activado por proliferadores de peroxisomas (PPARα, por sus siglas en inglés)

**INDICACIONES**

**Tratamiento Concomitante con Estatinas para el Tratamiento de la Dislipidemia Mixta.**

GADOLIP® está indicado como complemento de la dieta en combinación con una estatina para reducir los triglicéridos y aumentar el C-HDL en pacientes con dislipidemia mixta y cardiopatía coronaria o un equivalente de riesgo de cardiopatía coronaria bajo tratamiento óptimo con estatinas para alcanzar su objetivo de C-LDL.

Los equivalentes de riesgo de cardiopatía coronaria incluyen:

- ✓ Otras formas clínicas de enfermedad aterosclerótica (arteriopatía periférica, aneurisma aórtico abdominal y enfermedad sinomática de las arterias carótidas)
- ✓ Diabetes
- ✓ Múltiples factores de riesgo que confieren un riesgo de cardiopatía coronaria a 10 años > al 20%

**Tratamiento de la Hipertrigliceridemia Severa**

GADOLIP® está indicado como tratamiento complementario de la dieta para reducir los triglicéridos en pacientes con hipertrigliceridemia severa. Los niveles extremadamente elevados de triglicéridos séricos (por ej. >2.000 mg/dl) pueden aumentar el riesgo de desarrollar

GADOLIP S.A.  
*Adelmo F. Abeniacar*  
 ADELMO F. ABENIACAR  
 APODERADO  
 D.N.I.: 4.094.088

GADOLIP S.A.  
*Lucía Noemi Greco*  
 LUCIA NOEMI GRECO  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. N.º 7



pancreatitis. El efecto de la intervención terapéutica con Ac. Fenofibrico en la reducción de riesgo, aún no ha sido estudiado en forma adecuada. Un mejor control glucémico en pacientes diabéticos que presentan quilomicronemia en ayunas generalmente obviará la necesidad de intervención farmacológica.

#### **Tratamiento de la Hiperlipidemia Primaria o de la Dislipidemia Mixta**

GADOLIP® está indicado como tratamiento complementario de la dieta para reducir las concentraciones elevadas de C-LDL, C-Total, Triglicéridos y Apo B, y aumentar el C-HDL en pacientes con hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta

No se ha establecido aún, un beneficio del Ac. Fenofibrico sobre la morbimortalidad cardiovascular que supere al demostrado por la monoterapia con estatinas


#### **Consideraciones Generales para el Tratamiento**

El fenofibrato, en una dosis equivalente a 135 mg de Ácido fenofibrico, no demostró reducir la morbimortalidad por cardiopatía coronaria en un gran estudio aleatorizado y controlado, publicado que incluyó pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Antes de instituir el tratamiento con GADOLIP®, se confirmará que los niveles lipídicos sean anormales mediante análisis de laboratorio.

Se hará todo lo posible por controlar los lípidos séricos con métodos no farmacológicos que incluyan una dieta apropiada, ejercicio, reducción de peso en pacientes obesos y el control de cualquier problema médico, tales como la diabetes mellitus y el hipotiroidismo, que pudiera contribuir a las alteraciones lipídicas. Si fuera posible, los medicamentos que exacerbaban la hipertrigliceridemia (betabloqueantes, tiazidas, estrógenos) deberán suspenderse o cambiarse, y se deberá tratar la ingesta excesiva de alcohol antes de considerar el tratamiento con un agente hipolipemiente. Si se decide emplear agentes que alteran los niveles lipídicos, se indicará al paciente que éstos no suplen la importancia de cumplir con la dieta.

GADOLIP S.A.  
  
ADELMO CABALLERO  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.088

GADOLIP S.A.  
  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N.º. 1.111.111

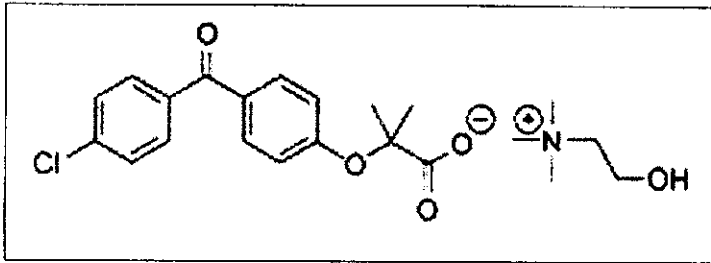
2596



El tratamiento farmacológico no se indicará en pacientes que presenten elevación de quilomicrones y triglicéridos plasmáticos, con niveles normales de VLDL.

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

GADOLIP® (Ácido fenofibrico) es un agente regulador de lípidos que se presenta en cápsulas de liberación prolongada para administración oral. La cápsula de liberación prolongada contiene fenofibrato de colina, equivalente a 45 mg ó 135 mg de Ácido fenofibrico. El nombre químico del fenofibrato de colina es etanaminium, 2-hidroxi-N,N,N-trimetil, 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi] -2-metilpropanoato (1:1), y posee la siguiente fórmula estructural:



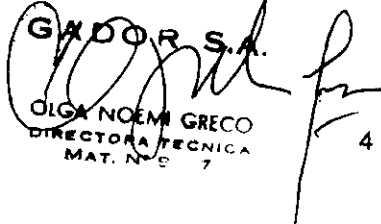
La fórmula empírica es  $C_{22}H_{28}ClNO_5$  y el peso molecular 421,91. El fenofibrato de colina es libremente soluble en agua. El punto de fusión es de aproximadamente  $210^{\circ}C$ . El fenofibrato de colina es un polvo de color blanco a amarillo, que permanece estable bajo condiciones ordinarias.

### FARMACOLOGIA CLINICA

La fracción activa de GADOLIP® es el Ácido fenofibrico. Los efectos farmacológicos del Ácido fenofibrico en animales y seres humanos se han estudiado en forma extensa a través de la administración oral de fenofibrato.

Los efectos modificadores de lípidos del Ácido fenofibrico observados en la práctica clínica se han explicado *in vivo* en ratones transgénicos e *in vitro* en cultivos de hepatocitos humanos mediante la activación del receptor alfa activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR $\alpha$ ). A través de este mecanismo, el Ácido fenofibrico aumenta la lipólisis y la eliminación del plasma de

GADOLIP S.A.  
  
 ADELMO V. ABENIÁCAR  
 APODERADO  
 D.N.I.: 4.094.086

GADOLIP S.A.  
  
 OLGA NOEMÍ GRECO  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. N.º 7

4



las partículas ricas en triglicéridos mediante la activación de la lipoproteína lipasa y la reducción de la producción de Apo C III (un inhibidor de la actividad de la lipoproteína lipasa).

La consiguiente disminución de los triglicéridos (TG) produce una alteración en el tamaño y composición de las LDL, transformándolas de partículas pequeñas y densas (que se suponen aterógenas por su susceptibilidad a la oxidación) a partículas grandes y flotantes. Estas partículas más grandes tienen mayor afinidad por los receptores del colesterol y son catabolizadas rápidamente. La activación de los PPAR $\alpha$  también induce un incremento en la síntesis del C-HDL y de la Apo A I y A II.

#### Farmacodinamia

Los niveles elevados de C-Total, C-LDL y Apo B, y los niveles disminuidos de C-HDL y de su complejo de transporte, la Apo A I y APO A II, son factores de riesgo para la aterosclerosis humana. Los estudios epidemiológicos han establecido que la morbimortalidad cardiovascular varía en forma directamente proporcional a los niveles de C-Total, C-LDL y TG, y en forma inversamente proporcional a los niveles de C-HDL. El efecto, independiente de elevar el C-HDL o de reducir los TG sobre el riesgo de morbimortalidad cardiovascular, no se ha determinado aún.

#### Farmacocinética

GADOLIP<sup>®</sup> contiene Ácido fenofibrico, que es la única fracción circulante farmacológicamente activa en el plasma después de la administración oral de GADOLIP<sup>®</sup>. El Ácido fenofibrico es también la fracción circulante farmacológicamente activa en el plasma después de la administración oral de fenofibrato, el éster del Ácido fenofibrico.

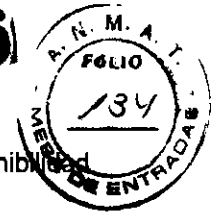
Las concentraciones plasmáticas de Ácido fenofibrico tras la administración de una cápsula de liberación prolongada de 135 mg de GADOLIP<sup>®</sup> son equivalentes a las alcanzadas después de la administración de una cápsula de 200 mg de fenofibrato micronizado sin ayuno previo.

#### Absorción

GADOLIP S.A.  
  
 ADELMO F. ABENIAGAR  
 APODERADO  
 D.N.I.: 4.094.088

GADOLIP S.A.  
  
 OLGA NOEMÍ GRECO  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. N.º

2596



El Ácido fenofibrico es bien absorbido en todo el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad absoluta del Ácido fenofibrico es de aproximadamente 81%.

Los niveles plasmáticos máximos de Ácido fenofibrico se alcanzan dentro de las 4 a 5 horas de la administración de una dosis única de GADOLIP® en ayunas.

La exposición plasmática al Ácido fenofibrico, según determinación por la  $C_{max}$  y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC, por sus siglas en inglés), no difiere significativamente cuando se administra una única dosis de 135 mg de GADOLIP® en ayunas o tras la ingesta de alimentos.

#### *Distribución*

Tras la administración de dosis múltiples de Ácido fenofibrico los niveles de éste alcanzan el estado de equilibrio dinámico dentro de los 8 días. Las concentraciones plasmáticas de Ácido fenofibrico en estado de equilibrio dinámico son ligeramente superiores al doble de las alcanzadas después de una dosis única. La unión a las proteínas séricas es de aproximadamente del 99% en sujetos normales y dislipidémicos.

#### *Metabolismo*

El Ácido fenofibrico se conjuga principalmente con ácido glucurónico y luego se excreta a través de la orina. Una pequeña cantidad de Ácido fenofibrico se reduce a nivel de la fracción carbonilo a un metabolito benzidrol el que, a su vez, se conjuga con ácido glucurónico y se excreta a través de la orina.

Los datos sobre el metabolismo obtenidos *in vivo* después de la administración de fenofibrato indican que el Ácido fenofibrico no sufre metabolismo oxidativo (por ej., el citocromo P450) de relevancia.

#### *Excreción*

Después de la absorción, GADOLIP® se excreta principalmente en la orina en forma de Ácido fenofibrico y su conjugado glucurónico.

GADOR S.A.  
*Adelmo F. Abeniguar*  
ADELMO F. ABENIGUAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.088

GADOR S.A.  
*Olga Noemi Greco*  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. 10

1596



El Ácido fenofibrico se elimina con una vida media de aproximadamente 20 horas, permitiendo la administración de GADOLIP® una vez al día.

#### *Poblaciones Especiales*

#### Geriatría

En un estudio clínico publicado se observó que en cinco voluntarios geriátricos de 77 a 87 años de edad, el clearance oral del Ácido fenofibrico después de una dosis oral única de fenofibrato fue de 1,2 l/h, similar al registrado en los adultos más jóvenes de 1,1 l/h. Esto indica que en los pacientes afeosos con función renal normal se podrá emplear una dosis equivalente de GADOLIP® sin aumentar la acumulación del fármaco o de sus metabolitos (véase PRECAUCIONES / EMPLEO EN GERIATRIA).

#### Pediatría

GADOLIP® no se ha investigado en estudios adecuados y bien controlados en pacientes pediátricos.

#### Género

No se han detectado diferencias farmacocinéticas con Ácido fenofibrico entre hombres y mujeres

#### Raza

No se ha estudiado la influencia de la raza sobre la farmacocinética de GADOLIP®.

#### Insuficiencia Renal

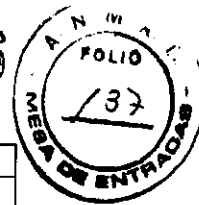
Se examinó la farmacocinética del Ácido fenofibrico en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa. Los pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina [CICr] < 30 ml/min exhibieron un aumento de 2,7 veces en la exposición al Ácido fenofibrico y una elevada acumulación de Ácido fenofibrico durante la administración prolongada en comparación con los sujetos sanos. Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (CICr 30-80 ml/min) exhibieron una exposición similar pero registraron un incremento en la vida media del Ácido fenofibrico en comparación con los sujetos sanos. En base a estos hallazgos, se deberá evitar el

GADOLIP S.A.  
*Adelmo F. Abenigarr*  
ADELMO F. ABENIGARR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.088

GADOLIP S.A.  
*Olga Noemi Greco*  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. N° 517



2596



	durante 10 días	veces al día durante 10 días		
Rosiglitazona	8 mg una vez al día durante 5 días	145 mg <sup>1</sup> de fenofibrato una vez al día durante 14 días	↑ 10 %	↑ 3%
<b>Agentes gastrointestinales</b>				
Omeprazol	40 mg una vez al día durante 5 días	135 mg de Ac. Fenofibrato en una única dosis en ayunas	↑ 6%	↑ 17%
Omeprazol	40 mg una vez al día durante 5 días	135 mg de Ac. Fenofibrato en una única dosis con alimentos	↑ 4%	↓ 2%
<sup>1</sup> Comprimido oral de fenofibrato				
<sup>2</sup> Cápsula micronizada oral de fenofibrato				

**Tabla 2. Efectos de la Coadministración de Ácido fenofibrato o Fenofibrato sobre la Exposición Sistémica a otros Fármacos**

Régimen Posológico de Ácido fenofibrato o Fenofibrato	Régimen Posológico del Fármaco Coadministrado	Variaciones en la Exposición al Fármaco Coadministrado		
		Análito	AUC	C <sub>max</sub>
<b>No se necesita ajustar la dosis de estos agentes cuando se coadministran con Ácido fenofibrato</b>				
<b>Agentes hipolipemiantes</b>				
135 mg de Ac. Fenofibrato una vez al día durante 10 días	Rosuvastatina, 40 mg una vez al día durante 10 días	Rosuvastatina	↑ 6%	↑ 20%
160 mg <sup>1</sup> de fenofibrato una vez al día durante 10 días	Atorvastatina, 20 mg una vez al día durante 10 días	Atorvastatina	↓ 17%	0%
3 x 67 mg <sup>2</sup> de fenofibrato en una única dosis	Pravastatina, 40 mg en una única dosis	Pravastatina	↑ 13%	↑ 13%
		3α-hidroxi-isómero de pravastatina	↑ 26%	↑ 29 %
160 mg <sup>1</sup> de fenofibrato una vez al día durante 10 días	Pravastatina, 40 mg una vez al día durante 10 días	Pravastatina	↑ 28%	↑ 36%
		3α-hidroxi-isómero de pravastatina	↑ 39%	↑ 55%
160 mg <sup>1</sup> de fenofibrato en una única dosis	Fluvastatina, 40 mg en una única dosis	(+)-3R, 5S-Fluvastatina	↑ 15%	↑ 16%
160 mg <sup>1</sup> de fenofibrato una vez al día durante 7 días	Simvastatina, 80 mg una vez al día durante 7 días	Ácido de Simvastatina	↓ 36%	↓ 11%
		Simvastatina	↓ 11%	↓ 17%
		Inhibidores activos de la HMG-CoA	↓ 12%	↓ 1%
		Inhibidores Totales de la HMG-CoA	↓ 8%	↓ 10%
145 mg <sup>1</sup> de fenofibrato una vez al día durante 10 días	Ezetimibe, 10 mg una vez al día durante 10 días	Ezetimibe total	↑ 43%	↑ 33%
		Ezetimibe libre	↑ 3%	↑ 11%
		Glucurónido de Ezetimibe	↑ 49%	↑ 34%
<b>Agentes antidiabéticos</b>				
145 mg <sup>1</sup> de fenofibrato una vez al día durante 10 días	Glimepirda, 1 mg en dosis única	Glimepirda	↑ 35%	↑ 18%
54 mg <sup>1</sup> de fenofibrato tres veces al día durante 10 días	Metformina, 850 mg tres veces al día durante 10 días	Metformina	↑ 3%	↑ 6%
145 mg <sup>1</sup> de fenofibrato una	Rosiglitazona, 8 mg una vez	Rosiglitazona	↑ 6%	↑ 1%

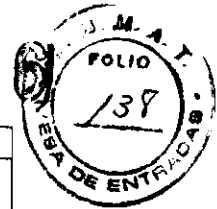
GADORS.A.

ADELMO F. ABENYACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADORS.A.

OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N.º





vez al día durante 14 días	al día durante 5 días			
<sup>1</sup> Comprimido oral de fenofibrato				
<sup>2</sup> Cápsula micronizada oral de fenofibrato				

## POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Se indicará a los pacientes una dieta hipograsa adecuada antes de recibir GADOLIP® como monoterapia o coadministrado con una estatina debiendo continuar con esta dieta durante todo el tratamiento. Las cápsulas de liberación prolongada de GADOLIP® pueden tomarse independientemente del horario de las comidas. Los lípidos séricos deberán vigilarse periódicamente. La dosis máxima es de 135 mg una vez al día.

### Terapéutica Concomitante con Estatinas para el Tratamiento de la Dislipidemia Mixta

GADOLIP® 135 mg puede coadministrarse con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina) en pacientes con dislipidemia mixta. Para una mayor conveniencia, la dosis diaria de GADOLIP® podrá tomarse al mismo tiempo que una estatina, según las recomendaciones posológicas de cada medicación. En los estudios clínicos publicados, no se evaluó la coadministración con la dosis máxima de una estatina y deberá evitarse a menos que los beneficios esperados excedan los riesgos.

### Hipertrigliceridemia Severa

La dosis inicial recomendada de GADOLIP® es de 45 a 135 mg una vez al día. La dosis deberá individualizarse según la respuesta del paciente, y deberá ajustarse, si fuera necesario, después de determinaciones repetidas de la lipemia a intervalos de 4 a 8 semanas. La dosis máxima es de 135 mg una vez al día.

### Hiperlipidemia Primaria o Dislipidemia Mixta

La dosis de GADOLIP® es de 135 mg una vez al día.

### Insuficiencia Renal

El tratamiento con GADOLIP® deberá iniciarse con una dosis de 45 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada y deberá aumentarse únicamente después de

GADOLIP S.A.  
*[Signature]*  
ADELMO F. ABENTAGAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOLIP S.A.  
*[Signature]*  
C.A. NOEMI GRECO  
ESTR. TECNICA  
MAT. N° 5

2596



la evaluación de los efectos de esta dosis sobre la función renal y la lipemia. El empleo de GADOLIP® deberá evitarse en pacientes con severo deterioro de la función renal.

### Pacientes Geriátricos

La dosis para los pacientes ancianos se seleccionará en base a la función renal (véase PRECAUCIONES / EMPLEO EN GERIATRIA).

### CONTRAINDICACIONES

GADOLIP® está contraindicado en:

- ✓ pacientes con insuficiencia renal severa, incluidos pacientes que reciben diálisis.
- ✓ pacientes con enfermedad hepática activa, incluidos aquellos con cirrosis biliar primaria y anomalías funcionales hepáticas persistentes e inexplicables.
- ✓ pacientes con colecistopatía preexistente.
- ✓ mujeres en período de lactancia.
- ✓ pacientes con hipersensibilidad al Ácido fenofibrato, al fenofibrato de colina o al fenofibrato (véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Cuando GADOLIP® se coadministre con una estatina, remitirse a la sección *Contraindicaciones* del prospecto de dicha estatina.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

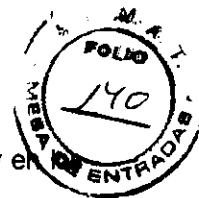
#### Músculo Esquelético

La monoterapia con fibratos y estatinas aumenta el riesgo de miositis o de miopatía, y se ha visto asociada con rabdomiólisis. Los datos derivados de estudios de observación sugieren que el riesgo de desarrollar rabdomiólisis se ve aumentado cuando los fibratos se coadministran con una estatina. Se sugiere remitirse al prospecto de la estatina respectiva para las interacciones farmacológicas importantes que aumentan los niveles de la estatina y que podrían aumentar este

GADOLIP S.A.  
ADELMO F. ABENIACAF  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOLIP S.A.  
GA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. Nº 99-7

2596



riesgo. El riesgo de toxicidad muscular se ve incrementado en los pacientes geriátricos y en los pacientes con diabetes, insuficiencia renal o hipotiroidismo.

La mialgia se informó en el 3,3% de los pacientes tratados con Ácido fenofibrico en monoterapia y en el 3,1% a 3,5% de los pacientes tratados con Ácido fenofibrico coadministrado con estatinas, en comparación con el 4,7% a 6,1% de los pacientes tratados con una estatina en monoterapia. Los incrementos en la creatina-cinasa  $A > 5$  veces el límite superior del rango normal no se produjeron en pacientes tratados con Ácido fenofibrico en monoterapia, pero sí en el 0,2% a 1,2% de los pacientes tratados con Ácido fenofibrico coadministrado con estatinas en comparación con el 0,4% a 1,3% de los pacientes tratados con estatinas en monoterapia.

Se considerará la posibilidad de miopatía en todo aquel paciente que presente mialgias difusas, sensibilidad o debilidad muscular y/o marcadas elevaciones de los niveles de creatina-cinasa. Los pacientes deben informar de inmediato sobre cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable, particularmente si cursa con malestar general o fiebre. Se deberá evaluar los niveles de creatina-cinasa en pacientes que informan sobre estos síntomas, y se suspenderá el tratamiento con GADOLIP® y estatina si estos niveles se elevan sensiblemente o si se diagnostica miopatía o miositis.

### **Creatinina Sérica**

Se ha informado de elevaciones reversibles de la creatinina sérica en pacientes tratados con Ácido fenofibrico en monoterapia o en combinación con estatinas, así como en pacientes tratados con fenofibrato. En el análisis combinado de tres estudios doble-ciegos y controlados en los que se administró Ácido fenofibrico en monoterapia o en combinación con estatinas, se manifestaron aumentos de la creatinina a  $> 2$  mg/dl en el 0,8% de los pacientes tratados con Ácido fenofibrico en monoterapia y en el 1,1% a 1,3% de los tratados con Ácido fenofibrico coadministrado con estatinas, en comparación con el 0% a 0,4% de los pacientes tratados con estatinas en monoterapia. Las elevaciones en la creatinina sérica se mantuvieron generalmente estables en el

GADOLIP S.A.  
*Abentaja*  
ADELMO F. ABENTAJA  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.085

GADOLIP S.A.  
*Greco*  
DRA NOEMI GRECO  
ACTORA TÉCNICA  
MAT. N.º C

2596



tiempo, sin evidencia de aumentos adicionales en la creatinina sérica con el tratamiento a largo plazo y tendieron a volver a los niveles basales después de la suspensión de la terapéutica. Se desconoce la significación clínica de estas observaciones. En pacientes con insuficiencia renal tratados con GADOLIP® se sugiere el monitoreo de la función renal. También deberá considerarse el monitoreo renal en aquellos pacientes que presenten riesgo de insuficiencia renal, tales como los pacientes ancianos y pacientes diabéticos.

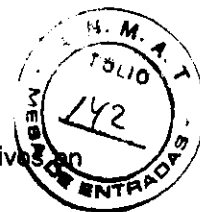
### **Función Hepática**

El Ácido fenofibrico administrado en una dosis de 135 mg una vez al día en monoterapia o coadministrado con dosis bajas a moderadas de estatinas, se ha visto asociado con incrementos en las transaminasas séricas (AST [TGO] o ALT [TGP]). En un análisis combinado de tres estudios doble-ciego y controlados llevados a cabo con Ácido fenofibrico administrado en monoterapia o en combinación con estatinas, se observaron aumentos en la ALT y AST que superaron 3 veces el límite superior del rango normal en dos ocasiones consecutivas en el 1,9% y 0,2%, respectivamente, de los pacientes tratados con Ácido fenofibrico en monoterapia y en el 1,3% y 0,4%, respectivamente, de los pacientes que recibían Ácido fenofibrico combinado con estatinas. Ninguno de los pacientes que recibían dosis bajas a moderadas de estatinas en monoterapia presentó aumentos que superaran 3 veces el límite superior del rango normal en la ALT y AST. Se observaron aumentos > a 3 veces el límite superior del normal en la ALT y AST en el 0,8% y 0,4%, respectivamente, de los pacientes que recibían monoterapia con una estatina en dosis alta. En un estudio a largo plazo con Ácido fenofibrico administrado en combinación con estatinas durante un período de hasta 52 semanas, se observaron aumentos de la ALT y AST > a 3 veces el límite superior del normal en dos ocasiones consecutivas en el 1,2% y 0,5% de los pacientes, respectivamente. Cuando las transaminasas se controlaron ya sea después de la suspensión del tratamiento o durante la continuación de la terapéutica, generalmente se observó que las mismas se habían normalizado. Los incrementos en la ALT y/o AST no se vieron

GADOLIP S.A.  
*Adelmo F. Abeniaca*  
ADELMO F. ABENIACA  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOLIP S.A.  
*Noemi Greco*  
GA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 5

2596



acompañados por incrementos en la bilirrubina ni por incrementos clínicamente significativos en la fosfatasa alcalina.

En un análisis combinado de 10 estudios controlados contra placebo llevados a cabo con fenofibrato, se observaron aumentos de la ALT > a 3 veces el límite superior del rango normal en el 5,3% de los pacientes tratados con fenofibrato versus el 1,1% de los que recibieron placebo. La incidencia de aumentos de las transaminasas observada durante el tratamiento con fenofibrato puede ser dosis-dependiente. En un estudio de determinación de dosis de 8 semanas de duración con fenofibrato en hipertrigliceridemia, la incidencia de elevaciones en la ALT o AST  $\geq$  a 3 veces el límite superior del normal fue del 13% en pacientes que recibían dosis equivalentes a 90 mg – 135 mg de Ácido fenofibrato una vez al día y de 0% en los que recibían dosis equivalentes a 45 mg de Ácido fenofibrato administradas ya sea una vez al día o con menor frecuencia, o placebo. Con el tratamiento con fenofibratos, se ha informado de hepatitis hepatocelular crónica activa y colestática después de semanas a varios años de tratamiento. Se ha informado también de casos extremadamente raros de cirrosis asociada con hepatitis crónica activa.

Se deberá controlar la función hepática, incluida la ALT (TGP) sérica en forma periódica mientras dure el tratamiento con GADOLIP® y suspender la terapéutica si los niveles enzimáticos siguen superando las 3 veces el límite superior del rango normal.

#### Colelitiasis

GADOLIP®, como el fenofibrato, el clofibrato y el gemfibrozil, puede aumentar la excreción de colesterol en la bilis, pudiendo derivar en colelitiasis. Ante la sospecha de colelitiasis, se indica la práctica de estudios vesiculares. El tratamiento con GADOLIP® deberá suspenderse ante la presencia de cálculos biliares.

#### Anticoagulantes Orales Concomitantes

GADOLIP S.A.  
*[Signature]*  
ADELMO F. ABENIACAN  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.088

GADOLIP S.A.  
*[Signature]*  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N.º 5

2596



Se deberá tener precaución cuando se administre GADOLIP® junto con anticoagulantes cumarínicos orales. GADOLIP® puede potenciar los efectos anticoagulantes de estos agentes prolongando el tiempo de protrombina/RIN. Se recomienda el monitoreo frecuente del tiempo de protrombina/RIN y ajuste de la dosis del anticoagulante oral hasta que el tiempo de protrombina/RIN se haya estabilizado para prevenir complicaciones hemorrágicas.

**Pancreatitis**

Se ha informado de pancreatitis en pacientes que tomaban medicamentos de la clase de los fibratos, incluido el Ácido fenofibrico. Esta puede indicar falta de eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia severa, un efecto farmacológico directo, o un fenómeno secundario mediado por cálculos en las vías biliares o formación de sedimento con obstrucción del conducto colédoco.

**Reacciones de Hipersensibilidad**

Durante el tratamiento con fenofibrato se han presentado casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad aguda, incluida erupción cutánea severa, que requirieron la hospitalización del paciente y tratamiento con corticoides, incluidos informes espontáneos poco frecuentes de Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

**Cambios Hematológicos**

Después de la iniciación del tratamiento con Ácido fenofibrico y fenofibrato, se observaron reducciones leves a moderadas en la hemoglobina, hematócrito y leucocitos. Se ha informado de casos espontáneos extremadamente raros de trombocitopenia y agranulocitosis con el tratamiento con fenofibrato.

**Mortalidad y Morbilidad por Cardiopatía Coronaria**

No se ha establecido el efecto de GADOLIP® sobre la morbimortalidad por cardiopatía coronaria y sobre la mortalidad no cardiovascular. Debido a las similitudes existentes entre GADOLIP® y el fenofibrato, el clofibrato y el gemfibrozil, los hallazgos de los siguientes estudios clínicos

GADOLIP S.A.  
ADELMA G. AGUIRRE  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOLIP S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
SECRETARIA TECNICA  
MAY 2007

2596



aleatorizados y controlados contra placebo, llevados a cabo en gran escala con estos fármacos también pueden aplicarse a GADOLIP®.

El estudio publicado denominado La Intervención con Fenofibrato y la Reducción de Eventos en Pacientes Diabéticos (FIELD, por sus siglas en inglés) fue un estudio aleatorizado, controlado contra placebo, de 5 años de duración, que incorporó 9795 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con fenofibrato. El fenofibrato demostró una reducción relativa no significativa del 11% en el criterio principal de valoración de eventos coronarios (cociente de riesgo [HR, por sus siglas en inglés] de 0,89; IC 95% de 0,75-1,05; p=0,16) y una reducción significativa del 11% en el criterio de valoración secundario de eventos cardiovasculares totales (HR de 0,89 [0,80-0,99]; p=0,04). Se observó un aumento no significativo del 11% (HR 1,11 [0,95; 1,29], p=0,18) y del 19% (HR 1,19 [0,90; 1,57], p=0,22) en la mortalidad total y por CC, respectivamente, con fenofibrato en comparación con placebo.

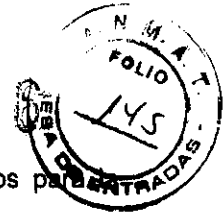
El Proyecto de Medicamentos para la Enfermedad Coronaria, un estudio publicado, realizado en gran escala que incorporó pacientes post infarto de miocardio tratados durante 5 años con clofibrato, no reveló diferencias en la mortalidad entre el grupo tratado con clofibrato y el grupo que recibió placebo. Sin embargo, se observó una diferencia en la incidencia de casos de colelitiasis y colecistitis que necesitaron cirugía entre los dos grupos (3,0% vs. 1,8%).

En un estudio llevado a cabo por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se trató a 5000 sujetos sin cardiopatía coronaria conocida con placebo o con clofibrato durante 5 años y se los siguió otro año más. Se observó una mortalidad por cualquier causa ajustada por edad superior y estadísticamente significativa en el grupo que recibió clofibrato en comparación con el grupo que recibió placebo (5,70% vs. 3,96%, p<0,01). El exceso de mortalidad se debió a un incremento del 33% en las causas no cardiovasculares, incluidos tumores malignos, complicaciones poscolecistectomía y pancreatitis. Esto confirmó el mayor riesgo de desarrollo de colecistopatía

GADOLIP S.A.  
*Adelmo P. Abentajar*  
ADELMO P. ABENTAJAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOLIP S.A.  
*Olga Noemi Greco*  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TECNICA  
MAY 15 2007

259



en los pacientes tratados con clofibrato estudiados en el Proyecto de Medicamentos para Enfermedad Coronaria.

El Estudio del Corazón de Helsinki fue un gran estudio (N=4081) publicado, con varones de mediana edad sin antecedentes de enfermedad coronaria. Los sujetos recibieron ya sea placebo o gemfibrozil durante 5 años, con un período de extensión abierto posterior de 3,5 años. La mortalidad total fue numéricamente más alta en el grupo aleatorizado a gemfibrozil pero no alcanzó significación estadística ( $p = 0,19$ ; intervalo de confianza del 95% para el riesgo relativo G:P=0,91-1,64). Si bien la mortalidad por cáncer tendió a ser superior en el grupo que recibió gemfibrozil ( $p=0,11$ ), las neoplasias (excluido el carcinoma basocelular) se diagnosticaron con igual frecuencia en ambos grupos de tratamiento. Debido al pequeño tamaño del estudio, el riesgo relativo de muerte por cualquier causa no demostró ser diferente al derivado de los datos de seguimiento de 9 años del estudio de la OMS (RR = 1,29). Un componente de prevención secundario del Estudio del Corazón de Helsinki incorporó varones de mediana edad que fueran excluidos del estudio de prevención primario debido a cardiopatía coronaria sospechada o conocida. Los sujetos recibieron gemfibrozil o placebo durante 5 años. Si bien la mortalidad cardíaca fue superior en el grupo tratado con gemfibrozil, no revistió significación estadística (cociente de riesgo de 2,2; intervalo de confianza del 95%: 0,94-5,05).

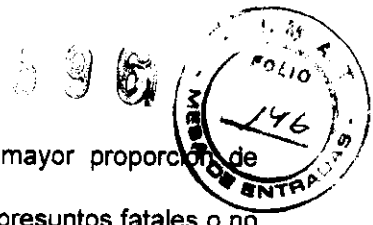
### Tromboembolia Venosa

En el estudio FIELD, la embolia pulmonar (EP) y la trombosis venosa profunda (TVP) se registraron con mayor frecuencia en el grupo que recibió fenofibrato que en el que recibió placebo. De los 9.795 pacientes incorporados al FIELD, 4.900 fueron asignados a recibir placebo y 4.895 a recibir fenofibrato. Respecto de la TVP, se registraron 48 episodios (1%) en el grupo que recibió placebo y 67 (1%) en el que recibió fenofibrato ( $p=0,074$ ), y respecto de la EP, 32 (0,7%) eventos se presentaron en el grupo que recibió placebo y 53 (1%) en el tratado con fenofibrato ( $p=0,022$ ).

GADOR S. A.  
ADELMO A. ABENTAOFF  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.  
DIGNA NOEMI GREGORIO  
FARMACIA GADOR S. A.





En el Proyecto de Medicamentos para la Enfermedad Coronaria, una mayor proporción de pacientes del grupo tratado con clofibrato registró episodios confirmados o presuntos fatales o no fatales de EP o de tromboflebitis versus el grupo que recibió placebo (5,2% vs. 3,3% a los cinco años;  $p < 0,01$ ).

**INTERACCIONES FARMACOLOGICAS**

Anticoagulantes Orales

Se deberá tener precaución cuando se administren anticoagulantes cumarínicos orales junto con GADOLIP® (véase *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES*).

Secuestradores de Ácidos Biliares

Dado que los secuestradores de ácidos biliares pueden unirse a otros agentes que se administren en forma concomitante, los pacientes deben tomar GADOLIP® por lo menos 1 hora antes ó 4-6 horas después de un secuestrador de ácidos biliares para evitar que interfiera con su absorción.


Ciclosporina

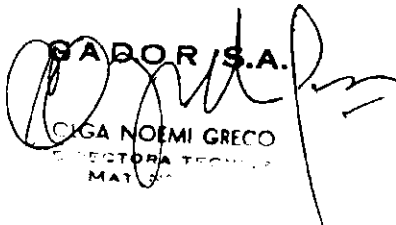
Debido a que la ciclosporina puede producir nefrotoxicidad, reduciendo el clearance de creatinina y elevando la creatinina sérica, y dado que la excreción renal es la principal vía de eliminación de los fibratos, incluido GADOLIP®, existe un riesgo de interacción que puede llevar a una disminución de la función renal. Deberán considerarse cuidadosamente los beneficios y los riesgos de emplear GADOLIP® con inmunosupresores y otros agentes potencialmente neurotóxicos y de emplearse, utilizar la dosis eficaz más baja posible.

**Carcinogénesis, Tumorigénesis, Mutagénesis y Trastornos de la Fertilidad**

Ácido fenofibrato

No se llevaron a cabo estudios de carcinogenia y fertilidad con fenofibrato de colina o Ácido fenofibrato. Sin embargo, debido a que el fenofibrato es rápidamente convertido a su metabolito activo, el Ácido fenofibrato, ya sea durante o inmediatamente después de su absorción tanto en

GADOR S.A.  
  
 ADELMO P. ASENTACAP  
 APODERADO  
 D.N.I.: 4.094.088

GADOR S.A.  
  
 OLGA NOEMI GRECO  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRÓN



23216



corporal) aumentó significativamente la incidencia de carcinomas de hígado en ambos sexos con la dosis 3 veces superior a la DMRH. En un segundo estudio de 93 semanas de duración con dosis de 10, 60 y 200mg/kg/día, el fenofibrato incrementó significativamente los carcinomas hepáticos en machos y hembras con la dosis 3 veces superior a la DMRH.

Los estudios que emplearon técnicas de microscopía electrónica demostraron la proliferación de peroxisomas después de la administración de fenofibrato a ratas. No se ha llevado a cabo un estudio adecuado para examinar la proliferación de peroxisomas en seres humanos, pero se han observado variaciones en la morfología y cantidad de peroxisomas en seres humanos tras el tratamiento con otros miembros de la clase de los fibratos cuando se compararon biopsias hepáticas anteriores y posteriores al tratamiento en el mismo individuo.

El fenofibrato ha demostrado estar exento de potencial mutagénico en los siguientes ensayos: Ames y micronúcleo *in vivo* rata. Además, el Ácido fenofibrato ha demostrado estar exento de potencial mutagénico en los siguientes ensayos: Ames, linfoma de ratón, aberraciones cromosómicas e intercambio de cromátidas hermanas en linfocitos humanos y síntesis de ADN no programada en hepatocitos primarios de ratas.

En un estudio de fertilidad, se administró a ratas dosis orales de fenofibrato en la dieta. Los machos recibieron las dosis durante 61 días antes del apareamiento y las hembras desde 15 días antes del apareamiento hasta el destete, sin efecto adverso sobre la fertilidad en dosis de hasta 300 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la DMRH), en base a las comparaciones de las áreas de superficie corporal en mg/m<sup>2</sup>).

**Embarazo**

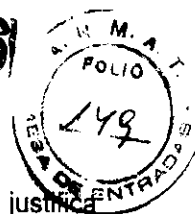
**Embarazo Categoría C**

No se ha establecido la seguridad de GADOLIP® en mujeres embarazadas. No existen estudios adecuados y bien controlados llevados a cabo con GADOLIP® en mujeres embarazadas.

GADOLIP S.A.  
*Abeniaca*  
ADELMO F. ABENIACA  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOLIP S.A.  
*Olga Noemi Greco*  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N.º 7

2596



GADOLIP® podrá administrarse durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Cuando GADOLIP® se administre con una estatina a una mujer con capacidad fértil, remitirse a la categoría de embarazo y al prospecto de la estatina (véase *PRECAUCIONES/ Embarazo*). Todas las estatinas se encuentran contraindicadas en mujeres embarazadas.

En ratas preñadas a las que se les administraron dosis orales de 14, 127 y 361 mg/kg/día en la dieta desde el día 6-15 de gestación durante el período de organogénesis, no se registraron anomalías congénitas con la dosis de 14 mg/kg/día (menos de 1 vez la dosis máxima recomendada para seres humanos [DMRH], en base a la comparación de las áreas de superficie corporal; mg/m<sup>2</sup>). Hubo evidencia de toxicidad materna con múltiplos más altos de las dosis para seres humanos.

En conejas preñadas que recibieron dosis orales por gavage de 15, 150 y 300 mg/kg/día desde el día 6-18 de gestación durante el período de organogénesis y a las que se les permitió parir, se registraron camadas abortadas con la dosis de 150 mg/kg/día (10 veces la DMRH, en base a la comparación de las áreas de superficie corporal; mg/m<sup>2</sup>). No se observaron anomalías congénitas con la dosis de 15 mg/kg/día (menos de 1 vez la DMRH, en base a la comparación de las áreas de superficie corporal; mg/m<sup>2</sup>).

En ratas preñadas que recibieron dosis orales de 15, 75 y 300 mg/kg/día en la dieta desde el día 15 de gestación hasta el día 21 de lactancia (destete), se observó toxicidad materna con menos de 1 vez la DMRH, en base a la comparación de las áreas de superficie corporal; mg/m<sup>2</sup>.

#### Lactancia

GADOLIP® no debe emplearse en mujeres en período de lactancia. Se deberá tomar una decisión respecto de suspender la lactancia o la medicación.

#### Empleo en Pediatría

GADOLIP S.A.  
ADELMO F. ABENTACON  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOLIP S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N.º C

2396



No se ha establecido la seguridad y eficacia de GADOLIP® en monoterapia o coadministrado con una estatina en pacientes pediátricos.

### Empleo en Geriatría

GADOLIP® es principalmente excretado por vía renal como Ácido fenofibrico y su conjugado glucurónico, y el riesgo de reacciones adversas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Dado que los pacientes geriátricos presentan una mayor incidencia de deterioro renal, la dosis para estos pacientes deberá seleccionarse en base a la funcionalidad renal (véase FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Considerar el monitoreo de la función renal en los pacientes añosos que toman GADOLIP®

### Insuficiencia Renal

Se deberá evitar el empleo de GADOLIP® en pacientes con insuficiencia renal severa. La dosis deberá ser reducida en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (véanse FARMACOCINÉTICA y POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN). Se recomienda el monitoreo de la función renal en pacientes con insuficiencia renal.

### Disfunción Hepática

El empleo de GADOLIP® no ha sido evaluado en sujetos con disfunción hepática (véanse CONTRAINDICACIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA)

### ESTUDIOS CLINICOS

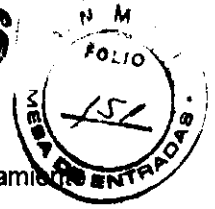
#### Tratamiento Concomitante con Estatinas

Se evaluó la eficacia y seguridad del Ácido fenofibrico coadministrado con estatinas en tres estudios clínicos publicados doble-ciego y controlados de Fase 3, de 12 semanas de duración y un estudio de extensión a largo plazo, abierto, de 52 semanas de duración, en 2698 pacientes con dislipidemia mixta. Los pacientes debían cumplimentar los siguientes criterios lipídicos en ayunas al ingreso: TG > 150 mg/dl, C-HDL < 40 mg/dl (varones) y < 50 mg/dl (mujeres), y C-LDL > 130 mg/dl. Los tres estudios multicéntricos doble-ciego, aleatorizados y controlados poseían

GADOLIP S.A.  
*[Signature]*  
ADELMO H. ABENTACA  
APODERADO  
D. N. 1.340.94.98

GADOLIP S.A.  
*[Signature]*  
DIGNA NOEMI GRECO  
DIRECTORA GENERAL  
MA

2596

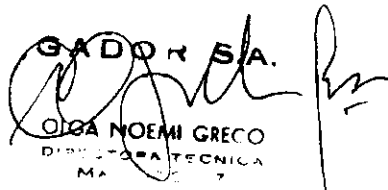


diseños similares y diferían principalmente en la estatina empleada para el tratamiento combinado/monoterapia. Estos estudios compararon los efectos sobre los factores de riesgo lipídicos de cardiopatía coronaria de 135 mg de Ácido fenofibrico coadministrado con una dosis baja o una dosis moderada de estatina vs. Ácido fenofibrico en monoterapia y la estatina en monoterapia en dosis correspondientes. Un grupo más pequeño de pacientes recibió una dosis alta de estatina en monoterapia. En el estudio 1, los pacientes recibieron Ácido fenofibrico coadministrado con 10 mg ó 20 mg de rosuvastatina. En el estudio 2, los pacientes recibieron Ácido fenofibrico coadministrado con 20 mg ó 40 mg de simvastatina. En el estudio 3, los pacientes recibieron Ácido fenofibrico coadministrado con 20 mg ó 40 mg de atorvastatina.

Los pacientes fueron incorporados durante un total de aproximadamente 22 semanas, consistente en un período basal/libre de fármacos, un período de tratamiento de 12 semanas y un período de seguimiento de 30 días por razones de seguridad. Los pacientes que habían completado el período de tratamiento de 12 semanas podían ingresar al estudio de extensión a largo plazo de 52 semanas. De los 2698 pacientes aleatorizados y tratados en los estudios controlados, el 51,6% eran mujeres y el 48,4% varones; el 92,6% de todos los sujetos era de raza blanca, el 4,7% de raza negra y el 2,8% de otras razas. Los pacientes de raza latina comprendían el 9,9% de la población del estudio. La edad media fue de 54,9 años.

Los principales criterios de valoración de la eficacia de los tres estudios fueron las variaciones porcentuales medias desde los valores basales a los valores finales en el C-HDL, TG y C-LDL. Con cada dosis de estatina coadministrada con Ácido fenofibrico se hicieron tres comparaciones principales. Para el C-HDL y TG, Ácido fenofibrico coadministrado con cada dosis de estatina se comparó con la estatina administrada en monoterapia en la dosis correspondiente. Para el C-LDL, Ácido fenofibrico coadministrado con cada dosis de estatina se comparó con Ácido fenofibrico administrado en monoterapia. Para declarar que el tratamiento de combinación resultó exitoso para una dosis de estatina en particular, las tres comparaciones principales debían

G.A. O.R.S.A.  
  
ADELMO T. ABENTADOR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.088

G.A. O.R.S.A.  
  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.A. 7



demostrar la superioridad del tratamiento combinado sobre la monoterapia correspondiente. principales resultados de la eficacia fueron similares en los tres estudios y confirmados por el análisis combinado de los tres estudios. Los resultados de cada estudio en particular y del análisis combinado demostraron que el Ácido fenofibrico coadministrado con estatinas en dosis bajas y en dosis moderadas fue superior a la monoterapia correspondiente. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en las tres comparaciones principales de la eficacia para ambas dosis de tratamiento combinado en los tres estudios doble-ciego y controlados, así como en el análisis combinado.

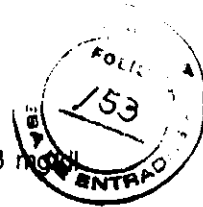
En el análisis combinado, la coadministración de Ácido fenofibrico con estatinas tanto en dosis bajas como en dosis moderadas derivó en incrementos porcentuales medios (18,1% y 17,5%) en el C-HDL y en reducciones porcentuales medias (-43,9% y -42,0%) en los TG significativamente superiores que con la dosis correspondiente de estatina en monoterapia (7,4% y 8,7% para el C-HDL; -16,8% y -23,7% para los TG). Además, ambas dosis del tratamiento combinado provocó disminuciones porcentuales medias (-33,1% y -34,6%) en el C-LDL significativamente superiores que con la monoterapia con Ácido fenofibrico (-5,1%).

Un total de 1895 pacientes que completaron las 12 semanas de tratamiento en los estudios doble-ciego y controlados fueron tratados en el estudio de extensión a largo plazo, de 52 semanas. Los pacientes recibieron Ácido fenofibrico coadministrado con la dosis moderada de estatina que había sido empleada en el estudio doble-ciego y controlado en el que estaban participando. Ya sea que el tratamiento combinado se hubiera iniciado durante los estudios doble-ciego y controlados, o durante el estudio de extensión a largo plazo, el efecto terapéutico del tratamiento combinado se observó dentro de las cuatro semanas, y se sostuvo durante todo el estudio a largo plazo. Un total de 568 pacientes completó las 52 semanas de tratamiento con Ácido fenofibrico coadministrado con estatinas. Los valores medios de las 52 semanas y la variación porcentual media desde los valores basales (al momento de la incorporación a los

GADOR S.A.  
*[Signature]*  
 ADELMO F. ABENTARAF  
 APODERADO  
 D.N.I.: 4.094.085

GADOR S.A.  
*[Signature]*  
 OLGA NOEMI GRECO  
 DIRECTORA TECNICA  
 M.E. 11.000.007

2396



estudios aleatorizados y controlados) fueron de 91,7 mg/dl (-38,2%) para el C-LDL, 47,3 mg/dl (+24,0%) para el C-HDL, 135 mg/dl (-47,6%) para los TG, 117,9 mg/dl (-45,7%) para el C-NoHDL, 26,2 mg/dl (-53,1%) para el C-VLDL, 165,2 mg/dl (-35,4%) para el C-Total y 81,4 mg/dl (-43,6%) para la Apo B.

### Hipertrigliceridemia

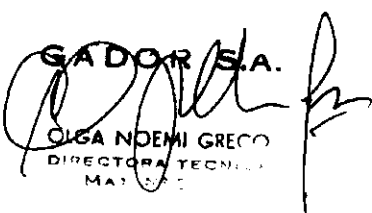
En dos estudios clínicos publicados doble-ciego, aleatorizados y controlados contra placebo, que incorporaron 147 pacientes hipertrigliceridémicos, se estudiaron los efectos del fenofibrato sobre los triglicéridos séricos. Los pacientes fueron tratados durante ocho semanas bajo protocolos que diferían únicamente en que uno ingresó pacientes con niveles basales de TG de 500 a 1500 mg/dl y el otro con niveles de TG de 350 a 500 mg/dl. En los pacientes con hipertrigliceridemia y colesterolemia normal con o sin hiperquilomicronemia, el tratamiento con fenofibrato en dosis equivalentes a 135 mg una vez al día de Ácido fenofibrato redujo principalmente los TG-VLDL y el C-VLDL. El tratamiento de pacientes con TG elevados a menudo aumenta el C-LDL.

### Hipercolesterolemia Primaria (Familiar Heterocigótica y No Familiar) y Dislipidemia Mixta

Los efectos del fenofibrato en una dosis equivalente a 135 mg de Ácido fenofibrato una vez al día se evaluaron en cuatro estudios publicados doble-ciego, aleatorizados, controlados contra placebo, de grupos paralelos, que incorporaron pacientes con los siguientes valores basales medios de lípidos: C-Total de 306,9 mg/dl, C-LDL de 213,8 mg/dl, C-HDL de 52,3 mg/dl y triglicéridos de 191,0 mg/dl. El tratamiento con fenofibrato redujo el C-LDL, el C-Total y la relación C-LDL/C-HDL. La terapéutica con fenofibrato también redujo los triglicéridos y elevó el C-HDL. En un subgrupo de sujetos, se practicaron determinaciones de la Apo B. El tratamiento con fenofibrato redujo significativamente la Apo B desde el valor basal hasta el criterio de valoración en comparación con el placebo (-25,1% vs. 2,4%,  $p < 0,0001$ ,  $n = 213$  y  $143$ , respectivamente).

### REACCIONES ADVERSAS

GADOR S.A.  
  
ADELMO F. ABENIÁCAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.088

GADOR S.A.  
  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MADRID



2596



### Experiencia Derivada de Estudios Clínicos Publicados

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, la incidencia de eventos adversos observada en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse en forma directa con la incidencia exhibida en los estudios clínicos con otro fármaco.

### Ácido fenofibrico en Monoterapia

La Tabla 3 que figura a continuación describe los eventos adversos emergentes del tratamiento informados por el 3% o más de los pacientes tratados con Ácido fenofibrico durante los estudios aleatorizados y controlados.

### Tratamiento Concomitante con Estatinas (Estudios Doble-ciego y Controlados)

La Tabla 3 que figura a continuación describe los eventos adversos emergentes del tratamiento informados por el 3% o más de los pacientes tratados con Ácido fenofibrico coadministrado con estatinas durante los estudios aleatorizados y controlados.

**Tabla 3. Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento Informados en  $\geq$  3% de los Pacientes Tratados con Ac. fenobíbrico o con Ac. fenobíbrico Coadministrado con una Estatina Durante los Estudios Doble-Ciego y Controlados [Cantidad (%)]**

Evento Adverso	Ac. fenobíbrico (N=490)	Estatina en Dosis Baja (N=493)	Ac. fenobíbrico + Estatina en Dosis Baja (N=490)	Estatina en Dosis Moderada (N=491)	Ac. fenobíbrico + Estatina en Dosis Moderada (N=489)	Estatina en Dosis Alta (N=245)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>						
Constipación	16 (3,3)	11 (2,2)	16 (3,3)	13 (2,6)	15(3,1)	6 (2,4)
Diarrea	19 (3,9)	16 (3,2)	15(3,1)	24(4,9)	18 (3,7)	17 (6,9)
Dispepsia	18 (3,7)	13 (2,6)	13 (2,7)	17 (3,5)	23 (4,7)	6 (2,4)
Náuseas	21 (4,3)	18 (3,7)	17 (3,5)	22 (4,5)	27 (5,5)	10 (4,1)
<b>Trastornos Generales y en el Sitio de Administración</b>						
Fatiga	10 (2,0)	13 (2,6)	13 (2,7)	13 (2,6)	16 (3,3)	5 (2,0)
Dolor	17 (3,5)	9 (1,8)	16 (3,3)	8 (1,6)	7 (1,4)	8 (3,3)
<b>Infecciones</b>						
Nasofaringitis	17 (3,5)	29 (5,9)	23 (4,7)	16 (3,3)	21 (4,3)	9 (3,7)
Sinusitis	16 (3,3)	4 (0,8)	14 (2,9)	8 (1,6)	17 (3,5)	4 (1,6)
Infeccionesrespiratorias altas	26 (5,3)	13 (2,6)	18 (3,7)	23 (4,7)	23 (4,7)	7 (2,9)
<b>Exámenes Complementarios</b>						
ALT elevada	6 (1,2)	2 (0,4)	15 (3,1)	2 (0,4)	12 (2,5)	4 (1,6)
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo</b>						
Artralgia	19 (3,9)	22(4,5)	21 (4,3)	21 (4,3)	17 (3,5)	12 (4,9)

GADORA S.A.

ADELMO F. ABENTACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADORA S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT N° 92 7

2596



Dorsalgia	31 (6,3)	31 (6,3)	30 (6,1)	32 (6,5)	20 (4,1)	8 (3,3)
Espasmos musculares	8 (1,6)	18 (3,7)	12 (2,4)	24 (4,9)	15 (3,1)	6 (2,4)
Mialgia	16 (3,3)	24 (4,9)	17 (3,5)	23 (4,7)	15 (3,1)	15 (6,1)
Dolor en extremidad	22 (4,5)	24 (4,9)	14 (2,9)	21 (4,3)	13(2,7)	9 (3,7)
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>						
Mareos	20 (4,1)	8 (1,6)	19 (3,9)	11 (2,2)	16 (3,3)	2 (0,8)
Cefalea	62 (12,7)	64 (13,0)	64 (13,1)	82 (16,7)	58 (11,9)	32 (13,1)
Estatina en dosis baja = rosuvastatina 10 mg, simvastatina 20 mg o atorvastatina 20mg.						
Estatina en dosis moderada = rosuvastatina 20 mg, simvastatina 40 mg o atorvastatina 40 mg.						
Estatina en dosis alta = rosuvastatina 40 mg, simvastatina 80 mg o atorvastatina 80 mg.						

### Tratamiento Concomitante con Estatinas (Exposición Prolongada Durante un Período de Hasta 64 Semanas)

Los pacientes que completaron exitosamente alguno de los tres estudios doble-ciego y controlados podían participar en un estudio de extensión a largo plazo de 52 semanas en el que recibieron Ácido fenofibrato coadministrado con la dosis moderada de estatina. Un total de 2201 pacientes recibieron por lo menos una dosis de Ácido fenofibrato simultáneamente con una estatina en el estudio doble-ciego y controlado o en el estudio de extensión a largo plazo durante un período de hasta 64 semanas en total. A continuación se describen otros eventos adversos emergentes del tratamiento (no mencionados en la Tabla 3 precedente) informados por el 3% o más de los pacientes que recibían Ácido fenofibrato coadministrado con una estatina en los estudios doble-ciego y controlados o en el estudio de extensión a largo plazo.

**Infecciones:** bronquitis, gripe e infección urinaria.

**Exámenes Complementarios:** AST aumentada, creatina-cinasa aumentada y enzimas hepáticas aumentadas.


**Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo:** dolor musculoesquelético.


**Trastornos Psiquiátricos:** insomnio.

**Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos:** tos y dolor faringolaríngeo.

**Trastornos Vasculares:** hipertensión.

### Fenofibrato

GADOR S.A.  
  
 ADELMO C. ASEÑADOR  
 APODERADO  
 D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.  
  
 OLGA NOEMI GRECO  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. N° 9917

2596



El Ácido fenofibrico es el metabolito activo del fenofibrato. Los eventos adversos informados el 2% o más de los pacientes tratados con fenofibrato y con mayor frecuencia que con placebo durante los estudios doble-ciego, controlados contra placebo, se señalan en la Tabla 4. Los eventos adversos llevaron a la suspensión de la terapéutica en el 5% de los pacientes tratados con fenofibrato y en el 3% de los pacientes que recibieron placebo. Los aumentos de los valores hepáticos fueron los eventos más frecuentes, provocando la suspensión del tratamiento con fenofibrato en el 1,6% de los pacientes en los estudios doble-ciegos.

**Tabla 4. Eventos Adversos Informados por el 2% o Más de los Pacientes Tratados con Fenofibrato y con Mayor Frecuencia que con Placebo Durante los Estudios Doble-Ciego, Controlados contra Placebo.**

SISTEMA ORGANICO Evento Adverso	Fenofibrato * (N=439)	Placebo (N=365)
<b>ORGANISMO EN GENERAL</b>		
Dolor Abdominal	4,6%	4,4%
Dorsalgia	3,4%	2,5%
Cefalea	3,2%	2,7%
<b>DIGESTIVO</b>		
Náuseas	2,3%	1,9%
Constipación	2,1%	1,4%
<b>EXAMENES COMPLEMENTARIOS</b>		
Pruebas Hepáticas Anormales	7,5%	1,4%
AST elevada	3,4%	0,5%
ALT elevada	3,0%	1,6%
Creatina-cinasa elevada	3,0%	1,4%
<b>RESPIRATORIO</b>		
Trastorno respiratorio	6,2%	5,5%
Rinitis	2,3%	1,1%

\* Posología equivalente a 135 mg de Ac. Fenofibrico.

Durante el empleo post comercialización del fenofibrato, se informaron los siguientes eventos adversos: mialgia, rabdomiólisis, creatina-cinasa elevada, pancreatitis, ALT elevada, AST elevada, insuficiencia renal, espasmos musculares, insuficiencia renal aguda, hepatitis, cirrosis, náuseas, dolor abdominal, anemia, cefalea, artralgia y astenia. Debido a que estos eventos son informados en forma espontánea por una población de tamaño incierto, no siempre es posible

GADQR S.A.  
ADELMO F. ABENTACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADQR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TECNICA  
MAY 1998

2598



estimar en forma fidedigna su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco

### **SOBREDOSIFICACION**

No existe un tratamiento específico para la sobredosis con GADOLIP®. En caso de sobredosis, se indican medidas generales de sostén, incluido el monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico. Si estuviera indicado, se procederá a la eliminación del fármaco no absorbido por emesis o lavado gástrico; se tomarán las precauciones habituales para mantener permeables las vías aéreas. Debido a que GADOLIP® tiene alta afinidad por las proteínas plasmáticas, no se deberá considerar la hemodiálisis.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:*

*HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.*

*HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.*

### **Presentaciones:**

Envases conteniendo de 14, 28, 30, 56, 60, 90, 500 y 1000 cápsulas de liberación prolongada, siendo las dos últimas para USO HOSPITALARIO exclusivamente

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

Conservar en su envase original a temperatura entre 15 y 30 °C.

**"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

**GADOR S.A.**

GADOR S.A.  
ADELMO F. ABENIACH  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.088

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. N° 9067

2596



Darwin 429, C1414CUI - Buenos Aires, Tel. 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Fecha de última revisión: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

GADOR S.A.

*[Handwritten signature]*  
ADELMO T. ABENTACAM  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 877



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-015008-09-9

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **2596**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por GADOR S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: GADOLIP.

Nombre/s genérico/s: ACIDO FENOFIBRICO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: DARWIN 429, CIUDAD DE BUENOS AIRES y SANTA ROSA 3676 VICTORIA, SAN FERNANDO, PROV. DE BUENOS AIRES (ETAPA DE ENCAPSULADO).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA.

Nombre Comercial: GADOLIP 45.

Clasificación ATC: C10A2 .



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

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO CONCOMITANTE CON ESTATINAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA MIXTA. ESTA INDICADO COMO COMPLEMENTO DE LA DIETA EN COMBINACION CON UNA ESTATINA PARA REDUCIR LOS TRIGLICERIDOS Y AUMENTAR EL C- HDL EN PACIENTES CON DISLIPIDEMIA MIXTA Y CARDIOPATIA CORONARIA O UN EQUIVALENTE DE RIESGO DE CARDIOPATIA CORONARIA BAJO TRATAMIENTO OPTIMO CON ESTATINAS, PARA ALCANZAR SU OBJETIVO DE C-LDL. LOS EQUIVALENTES DE RIESGO DE CARDIOPATIA CORONARIA INCLUYEN OTRAS FORMAS CLINICAS DE ENFERMEDAD ATEROESCLEROTICA (ARTERIOPATIA PERIFERICA, ANEURISMA AORTICO ABDOMINAL Y ENFERMEDAD SINTOMATICA DE LAS ARTERIAS CAROTIDAS), DIABETES TIPO II MULTIPLES FACTORES DE RIESGO DE CARDIOPATIA CORONARIA A 10 AÑOS MAYOR AL 20%. TRATAMIENTO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA SEVERA. ESTA INDICADO COMO TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO DE LA DIETA PARA REDUCIR LOS TRIGLICERIDOS EN PACIENTES CON HIPERTRIGLICERIDEMIA SEVERA LOS NIVELES EXTREMADAMENTE ELEVADOS DE TRIGLICERIDOS SERICOS (POR EJP MAYOR DE 2000 MG) PUEDEN AUMENTAR EL RIESGO DE PANCREATITIS EL EFECTO DE LA INTERVENCION CON ACIDO FENOFIBRICO EN LA REDUCCION DEL RIESGO, AUN NO HA SIDO ESTUDIADO EN FORMA ADECUADA UN MEJOR CONTROL GLUCEMICO EN PACIENTES DIABETICOS QUE PRESENTAN QUILOMICRONEMIA EN AYUNAS GENERALMENTE OBIARA LA NECESIDAD DE INTERVENCION



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

FARMACOLOGICA ESTA INDICADO COMO TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO DE LA DIETA PARA REDUCIR LAS CONCENTRACIONES ELEVADAS DE C LDL, TRIGLICERIDOS C TOTAL Y APO B Y AUMENTAR EL C HDL EN PACIENTES CON HIPERLIPIDEMIA PRIMARIA O DISLIPEMIA MIXTA.

Concentración/es: 45 MG de ACIDO FENOFIBRICO (COMO FENOFIBRATO DE COLINA).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: ACIDO FENOFIBRICO (COMO FENOFIBRATO DE COLINA) 45 MG.

Excipientes: TALCO 1.104 MG, PROPILENGLICOL 0.416 MG, DIOXIDO DE TITANIO 0.196 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 36.64 MG, ANHIDRIDO SILICICO COLOIDAL 0.52 MG, HIDROXIPROPILCELULOSA 3.12 MG, POLIVINILPIRROLIDONA K 25 3.26 MG, ESTEARILFUMARATO SODICO 1.04 MG KOLLICOAT MAE 100 P 4,144 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/ PVC-ACLAR

Presentación: POR 14, 28, 30, 56, 60, 90, 500 Y 1000 CAPSULAS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO).

Contenido por unidad de venta: POR 14, 28, 30, 56, 60, 90, 500 Y 1000 CAPSULAS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO).

Período de vida Útil: 24 meses.





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

Forma de conservación: TEMPERATURA desde: 15 °C. hasta: 30 °C; PRESERVAR DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA

Nombre Comercial: GADOLIP 135

Clasificación ATC: C10A2 .

Indicación/es autorizada/s : TRATAMIENTO CONCOMITANTE CON ESTATINAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA MIXTA. ESTA INDICADO COMO COMPLEMENTO DE LA DIETA EN COMBINACION CON UNA ESTATINA PARA REDUCIR LOS TRIGLICERIDOS Y AUMENTAR EL C- HDL EN PACIENTES CON DISLIPIDEMIA MIXTA Y CARDIOPATIA CORONARIA O UN EQUIVALENTE DE RIESGO DE CARDIOPATIA CORONARIA BAJO TRATAMIENTO OPTIMO CON ESTATINAS, PARA ALCANZAR SU OBJETIVO DE C-LDL. LOS EQUIVALENTES DE RIESGO DE CARDIOPATIA CORONARIA INCLUYEN OTRAS FORMAS CLINICAS DE ENFERMEDAD ATEROESCLEROTICA (ARTERIOPATIA PERIFERICA, ANEURISMA AORTICO ABDOMINAL Y ENFERMEDAD SINTOMATICA DE LAS ARTERIAS CAROTIDAS), DIABETES TIPO II MULTIPLES FACTORES DE RIESGO DE CARDIOPATIA CORONARIA A 10 AÑOS MAYOR AL 20%. TRATAMIENTO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA SEVERA. ESTA INDICADO COMO TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO DE LA DIETA PARA REDUCIR LOS TRIGLICERIDOS EN

HA



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

PACIENTES CON HIPERTRIGLICERIDEMIA SEVERA LOS NIVELES EXTREMADAMENTE ELEVADOS DE TRIGLICERIDOS SERICOS (POR EJP MAYOR DE 2000 MG) PUEDEN AUMENTAR EL RIESGO DE PANCREATITIS EL EFECTO DE LA INTERVENCION CON ACIDO FENOFIBRICO EN LA REDUCCION DEL RIESGO, AUN NO HA SIDO ESTUDIADO EN FORMA ADECUADA UN MEJOR CONTROL GLUCEMICO EN PACIENTES DIABETICOS QUE PRESENTAN QUILOMICRONEMIA EN AYUNAS GENERALMENTE OBIARA LA NECESIDAD DE INTERVENCION FARMACOLOGICA ESTA INDICADO COMO TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO DE LA DIETA PARA REDUCIR LAS CONCENTRACIONES ELEVADAS DE C LDL, TRIGLICERIDOS C TOTAL Y APO B Y AUMENTAR EL C HDL EN PACIENTES CON HIPERLIPIDEMIA PRIMARIA O DISLIPEMIA MIXTA.

Concentración/es: 135 MG de ACIDO FENOFIBRICO (COMO FENOFIBRATO DE COLINA).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: ACIDO FENOFIBRICO (COMO FENOFIBRATO DE COLINA) 135 MG.

Excipientes: HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 109.92 MG, ANHIDRIDO SILICICO COLOIDAL 1.56 MG, HIDROXIPROPILCELULOSA 9.36 MG, ESTEARILFUMARATO DE SODIO 3.12 MG, PVP K 25 9.78 MG, KOLLICOAT MAE 100 P 12.432 MG, TALCO 3,312 MG, PROPILENGLICOL 1,248 MG, DIOXIDO DE TITANIO 0,588 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.



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

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/ PVC-ACLAR.

Presentación: POR 14, 28, 30, 56, 60, 90, 500 Y 1000 CAPSULAS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO).

Contenido por unidad de venta: POR 14, 28, 30, 56, 60, 90, 500 Y 1000 CAPSULAS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO).

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA desde: 15 °C. hasta: 30 °C; PRESERVAR DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a GADOR S.A. el Certificado N° **55572**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de **2º MAY 2010** de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

**2596**

  
DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.