

COMPOSICIÓN:

Cada cápsula de liberación prolongada de **GADOLIP® 45** contiene:
Ácido fenofibrico (equivalente a 59,564 mg de Fenofibrato de Colina).....45 mg

Excipientes:

Hidroxiopropilmetilcelulosa	25,536 mg
Hidroxiopropilcelulosa.....	0,92 mg
Polivinilpirrolidona K 90	3,22 mg
Citrato de trietilo.....	1,2 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,92 mg
Estearilfumarato sódico	1,84 mg
Eudragit L30 D55 (Copolímero del ácido metacrílico y etilacrilato).....	8,68 mg
Talco.....	4 mg
Opaglos GS 2 0700 ¹⁾	0,12 mg

¹⁾ Compuesto por Etanol/metanol, Goma laca, Cera carnauba y Cera blanca.

Cada cápsula de liberación prolongada de **GADOLIP® 135** contiene:
Ácido fenofibrico (equivalente a 178,692 mg de Fenofibrato de Colina).....135 mg

Excipientes:

Hidroxiopropilmetilcelulosa	76,608 mg
Hidroxiopropilcelulosa.....	2,76 mg
Polivinilpirrolidona K 90	9,66mg
Citrato de trietilo.....	3,6 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,76 mg
Estearilfumarato sódico	5,52 mg
Eudragit L30 D55 (Copolímero del ácido metacrílico y etilacrilato).....	26,04 mg
Talco.....	12 mg
Opaglos GS 2 0700 ¹⁾	0,36 mg

¹⁾ Compuesto por Etanol/metanol, Goma laca, Cera carnauba y Cera blanca.

ACCION TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

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 pancreatitis. El efecto de la intervención terapéutica con Ac. Fenofibrico en la reducción de este 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 Ácido fenofibrico sobre la morbilidad 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 morbilidad por cardiopatía coronaria en un gran estudio aleatorizado y controlado, publicado que incluyó pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

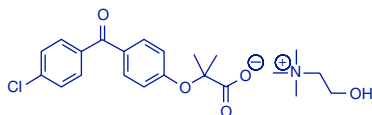
Antes de instituir el tratamiento con **GADOLIP®**, se confirmará que los niveles lipídicos sean anormales mediante análisis de laboratorio. Se hará todo lo posible por controlar los lípidos séricos con métodos no farmacológicos que incluyan una dieta apropiada, ejercicio,

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 exacerban 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 hipolipemiante. 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.

El tratamiento farmacológico no se indicará en pacientes que presenten elevación de los 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. El comprimido recubierto 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-clorobenzoi)fenoxi]-2-metilpropanoato (1:1), y posee la siguiente fórmula estructural:



La fórmula empírica es C₂₂H₂₉ClNO₃ y el peso molecular 421,91. El fenofibrato de colina es libremente soluble en agua. El punto de fusión es de aproximadamente 210°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 α). A través de este mecanismo, el Ácido fenofibrico aumenta la lipólisis y la eliminación del plasma de 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 aterogénicas 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 α 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 morbilidad 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 morbilidad cardiovascular, no se ha determinado aún.

Farmacocinética

GADOLIP® contiene Ácido fenofibrico, que es la única fracción circulante farmacológicamente activa en el plasma después de la administración oral de **GADOLIP®**. 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 un comprimido recubierto de liberación prolongada de 135 mg de **GADOLIP®** son equivalentes a las alcanzadas después de la administración de una cápsula de 200 mg de fenofibrato micronizado sin ayuno previo.

Absorción

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 benzidrolol 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. 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 añosos 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 GERIATRÍA).

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 [Cl_{cr}] <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 (Cl_{cr} 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 empleo de **GADOLIP®** en pacientes con insuficiencia renal severa y reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Insuficiencia Hepática

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos en pacientes con deterioro hepático.

Interacciones Farmacológicas

Los estudios *in vitro* publicados que emplearon microsomas de hígado humano, indican que el Ácido fenofibrico no es un inhibidor de las isoformas del citocromo (CYP) P450 CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 ó CYP1A2. Es un inhibidor débil de las CYP2C8, CYP2C19 y CYP2A6 y un inhibidor leve a moderado de la CYP2C9 en concentraciones terapéuticas.

La Tabla 1 describe los efectos de los fármacos coadministrados sobre la exposición sistémica al Ácido fenofibrico. La Tabla 2 describe los efectos de la coadministración del Ácido fenofibrico sobre otros fármacos.

(Ver Tabla 1 y Tabla 2)

Tabla 1. Efectos de los Fármacos Coadministrados sobre la Exposición Sistémica al Ácido fenofibrico con la Administración de Ácido fenofibrico o Fenofibrato

Fármaco Coadministrado	Régimen Posológico del Fármaco Coadministrado	Régimen Posológico de Ácido fenofibrico o Fenofibrato	Variaciones en la Exposición al Ácido fenofibrico	
			AUC	C_{max}
No se necesita ajustar la dosis de Ácido fenofibrico cuando se lo coadministre con los siguientes fármacos:				
<i>Agentes hipolipemiantes</i>				
Rosuvastatina	40 mg una vez al día durante 10 días	135 mg de Ac. Fenofibrico una vez al día durante 10 días	↓ 2%	↓ 2%
Atorvastatina	20 mg una vez al día durante 10 días	160 mg ¹ de fenofibrato una vez al día durante 10 días	↓ 2%	↓ 4%
Pravastatina	40 mg en dosis única	3 x 67 mg ² de fenofibrato en dosis única	↓ 1%	↓ 2%
Fluvastatina	40 mg en dosis única	160 mg ² de fenofibrato en dosis única	↓ 2%	↓ 10%
Simvastatina	80 mg una vez al día durante 7 días	160 mg ¹ de fenofibrato una vez al día durante 7 días	↓ 5%	↓ 11%
Ezetimibe	10 mg una vez al día durante 10 días	145 mg ¹ de fenofibrato una vez al día durante 10 días	0%	↑ 3%
<i>Agentes antidiabéticos</i>				
Glimepirida	1 mg en dosis única	145 mg ¹ de fenofibrato una vez al día durante 10 días	↑ 1%	↓ 1%
Metformina	850 mg tres veces al día durante 10 días	54 mg ¹ de fenofibrato tres veces al día durante 10 días	↓ 9%	↓ 6%
Rosiglitazona	8 mg una vez al día durante 5 días	145 mg ¹ de fenofibrato una vez al día durante 14 días	↑ 10%	↑ 3%
<i>Agentes gastrointestinales</i>				
Omeprazol	40 mg una vez al día durante 5 días	135 mg de Ac. Fenofibrico en una única dosis en ayunas	↑ 6%	↑ 17%
Omeprazol	40 mg una vez al día durante 5 días	135 mg de Ac. Fenofibrico en una única dosis con alimentos	↑ 4%	↓ 2%

¹ Comprimido oral de fenofibrato

² Cápsula micronizada oral de fenofibrato

POSOLÓGIA 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.

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 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 GERIATRÍA).

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 colestropatía 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 miopatía 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 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 fenofibrato en monoterapia y en el 3,1% a 3,5% de los pacientes tratados con Ácido fenofibrato 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 fenofibrato en monoterapia, pero sí

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 _{max}
No se necesita ajustar la dosis de estos agentes cuando se coadministran con Ácido fenofibrato				
<i>Agentes hipolipemiantes</i>				
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 ¹ 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 ² 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 ¹ 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 ¹ de fenofibrato en una única dosis	Fluvastatina, 40 mg en una única dosis	(+)-3R, 5S-Fluvastatina	↑ 15%	↑ 16%
160 mg ¹ 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 ¹ 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%
<i>Agentes antidiabéticos</i>				
145 mg ¹ de fenofibrato una vez al día durante 10 días	Glimepirida, 1 mg en dosis única	Glimepirida	↑ 35%	↑ 18%
54 mg ¹ de fenofibrato tres veces al día durante 10 días	Metformina, 850 mg tres veces al día durante 10 días	Metformina	↑ 3%	↑ 6%
145 mg ¹ de fenofibrato una vez al día durante 14 días	Rosiglitazona, 8 mg una vez al día durante 5 días	Rosiglitazona	↑ 6%	↑ 1%

¹ Comprimido oral de fenofibrato

² Cápsula micronizada oral de fenofibrato

en el 0,2% a 1,2% de los pacientes tratados con Ácido fenofibrato 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 miostitis.

Creatinina Sérica

Se ha informado de elevaciones reversibles de la creatinina sérica en pacientes tratados con Ácido fenofibrato en monoterapia o en combinación con estatinas, así como en pacientes tratados con fenofibrato. En el análisis combinado de tres estudios doble-ciego y controlados en los que se administró Ácido fenofibrato 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 fenofibrato en monoterapia y en el 1,1% a 1,3% de los tratados con Ácido fenofibrato 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 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 fenofibrato 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 fenofibrato 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 fenofibrato en monoterapia y en el 1,3% y 0,4%, respectivamente, de los pacientes que recibían Ácido fenofibrato 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 fenofibrato 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 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

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 establecido para prevenir complicaciones hemorrágicas.

Pancreatitis

Se ha informado de pancreatitis en pacientes que tomaban medicamentos de la clase de los fibratos, incluido el Ácido fenofibrato. 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 fenofibrato y fenofibrato, se observaron reducciones leves a moderadas en la hemoglobina, hematocrito 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 aleatorizados y controlados contra placebo, llevados a cabo en gran escala con estos fibratos también pueden aplicarse a **GADOLIP**®.

El ensayo clínico de acción para controlar el riesgo cardiovascular y lípidos en la diabetes (ACCORD Lipid, por sus siglas en inglés) fue un estudio aleatorizado, controlado con placebo, de 5518 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia con estatinas y tratados con fenofibrato. La duración media del seguimiento fue de 4,7 años. El fenofibrato más la combinación de la terapia con estatinas mostró una reducción del riesgo relativo no significativo del 8% en el resultado primario de eventos cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés), el compuesto de infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y muerte cardiovascular (razón de riesgo 0,92, IC del 95% 0,79 a 1,08) ($p = 0,32$) en comparación con la monoterapia con estatinas. En un análisis de subgrupos, la razón de riesgo de ECV en hombres que recibieron terapia de combinación frente a monoterapia con estatinas fue de 0,82 (IC del 95% 0,69 a 0,99), y el índice de riesgo de ECV en las mujeres al recibir terapia combinada frente a la monoterapia con estatinas fue de 1,38 (IC del 95%: 0,98 a 1,94) ($p = 0,01$). No se ha establecido la significancia clínica de este hallazgo para dicho subgrupo.

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 colelitiasis en los pacientes tratados con clofibrato estudiados en el Proyecto de Medicamentos para la 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 revisió 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 ($p=0,022$).

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 FARMACOLÓGICAS

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.

Imunosupresores

Debido a que la ciclosporina y el tacrolimus pueden producir nefrototoxicidad, 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.

Colchicina

Se han reportado casos de miopatía (incluyendo rhabdomiólisis) cuando los fibratos son co-administrados con colchicina, por lo cual se recomienda extremar los cuidados ante el uso de ambos fármacos.

Carcinogénesis, Tumorigénesis, Mutagénesis y Trastornos de la Fertilidad

Ácido fenofibrato

No se llevaron a cabo estudios de carcinogénesis 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 animales como en seres humanos, los estudios llevados a cabo con fenofibrato son útiles para evaluar el perfil de toxicidad del Ácido fenofibrato. Se espera que el tratamiento con Ácido fenofibrato o fenofibrato exhiba un espectro similar de toxicidad.

Fenofibrato

Se han publicado dos estudios de carcinogénesis con fenofibrato administrado a ratas en la dieta. En el primero de los estudios de 24 meses de duración, las ratas recibieron fenofibrato en dosis de 10, 45 y 200 mg/kg/día, aproximadamente 0,3, 1 y 6 veces la dosis máxima recomendada para seres humanos (DMRH) en base a las comparaciones de las áreas de superficie corporal (mg/m²). Con la dosis de 200 mg/kg/día (6 veces la DMRH), la incidencia de carcinomas hepáticos se vio significativamente aumentada en ambos sexos. Se observó un aumento estadísticamente significativo de los carcinomas pancreáticos en los machos con dosis de 1 a 6 veces la DMRH; con dosis 6 veces superiores a la DMRH se registró un incremento en los adenomas pancreáticos y tumores testiculares benignos de células intersticiales en los machos.

Se llevó a cabo un estudio de carcinogénesis de 117 semanas en ratas que comparó tres agentes farmacológicos: fenofibrato 10 y 60 mg/kg/día (0,3 y 2 veces la DMRH), clofibrato (400 mg/kg/día; 2 veces la dosis para seres humanos) y gemfibrozil (250 mg/kg/día; 2 veces la dosis para seres humanos, en base a mg/m² de superficie corporal). El fenofibrato incrementó la incidencia de adenomas acinares pancreáticos en ambos sexos y de tumores testiculares de células intersticiales en machos en dosis 2 veces la DMRH. El clofibrato aumentó la incidencia de carcinomas hepatocelulares y de adenomas acinares pancreáticos en los machos y de nódulos neoplásicos hepáticos en las hembras. El gemfibrozil aumentó los nódulos neoplásicos hepáticos en machos y hembras, mientras que los tres agentes aumentaron la incidencia de tumores testiculares de células intersticiales en los machos.

En un estudio en ratones de 80 semanas de duración, el fenofibrato, administrado en dosis de 10, 45 y 200 mg/kg/día (aproximadamente 0,2, 1 y 3 veces la DMRH en base a mg/m² de superficie 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/m²).

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**® 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/m²). 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/m²). 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/m²).

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/m².

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

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 fenofibrato 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 (véase FARMACOCINÉTICA y POSOLOGÍA 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 (véase CONTRAINDICACIONES Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Hipertrigliceridemia Severa

En dos estudios clínicos publicados doble-ciego, aleatorizados y controlados contra placebo, se 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 colesterolesmia 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

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.

El Ácido fenofibrato es el metabolito activo del fenofibrato. Los 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, se señalan en la Tabla 3. 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 3. 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 Adversivo	Fenofibrato * (N=439)	Placebo (N=365)
ORGANISMO EN GENERAL		
Dolor Abdominal	4,6%	4,4%
Dorsalgia	3,4%	2,5%
Cefalea	3,2%	2,7%
DIGESTIVO		
Náuseas	2,3%	1,9%
Constipación	2,1%	1,4%
EXAMENES COMPLEMENTARIOS		
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%
RESPIRATORIO		
Trastorno respiratorio	6,2%	5,5%
Rinitis	2,3%	1,1%

* Posología equivalente a 135 mg de Ac. Fenofibrato.

Los estudios clínicos con ácido fenofibrato no incluyeron una rama controlada por placebo. Sin embargo, el perfil de eventos adversos fue generalmente consistente al empleo de fenofibrato. Los siguientes eventos adversos no listados en la tabla 3 fueron reportados en ≥ 3% de los pacientes que tomaron ácido fenofibrato solamente:

Trastornos gastrointestinales: diarrea, dispepsia.

Trastornos generales: dolor.

Infecciones: nasofaringitis, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio superior.

Musculoesquelético y Tejido Conectivo: artralgia, mialgia, dolor en las extremidades.

Otros trastornos: mareos.

Durante el empleo post comercialización del fenofibrato, se informaron los siguientes eventos adversos: mialgia, abdominólisis, 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 estimar en forma fidedigna su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas

Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos> y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273.

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 hemodíalisis.

"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

Optativamente otros centros de Intoxicaciones":

Presentaciones:

Envases conteniendo de 30 cápsulas de liberación prolongada.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente inferior a 25°C, protegido de la humedad.

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

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

COMPOSICIÓN:

Cada cápsula de liberación prolongada de GADOLIP® 45 contiene: Ácido fenofibrico (equivalente a 59,564 mg de Fenofibrato de Colina)45 mg
Excipientes:
Hidroxiopropilmetilcelulosa25,536 mg
Hidroxiopropilcelulosa0,92 mg
Polivinilpirrolidona K 903,22 mg
Citrato de trietilo1,2 mg
Dióxido de silicio coloidal0,92 mg
Estearilfumurato sódico1,84 mg
Eudragit L30 D55 (Copolímero del ácido metacrílico y etilacrilato)8,68 mg
Talco4 mg
Opaglos GS 2 0700¹⁾0,12 mg
¹⁾ Compuesto por Etanol/metanol, Goma laca, Cera carnauba y Cera blanca.

Cada cápsula de liberación prolongada de GADOLIP® 135 contiene: Ácido fenofibrico (equivalente a 178,692 mg de Fenofibrato de Colina)135 mg
Excipientes:
Hidroxiopropilmetilcelulosa76,608 mg
Hidroxiopropilcelulosa2,76 mg
Polivinilpirrolidona K 909,66 mg
Citrato de trietilo3,6 mg
Dióxido de silicio coloidal2,76 mg
Estearilfumurato sódico5,52 mg
Eudragit L30 D55 (Copolímero del ácido metacrílico y etilacrilato) 26.04 mg
Talco12 mg
Opaglos GS 2 0700¹⁾0,36 mg
¹⁾ Compuesto por Etanol/metanol, Goma laca, Cera carnauba y Cera blanca.

Su médico le ha prescrito GADOLIP®. Antes de empezar a tomar este medicamento, lea la siguiente información detenidamente. La misma tiene el propósito de guiarlo con respecto al uso seguro de este medicamento. Esta información no reemplaza las indicaciones de su médico. Si usted posee alguna duda sobre GADOLIP® consulte a su médico. Este medicamento se le ha prescrito solo a Usted, y no deberá compartirlo con otras personas, ya que puede ser perjudicial. Si presenta efectos adversos consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos no incluidos en esta información.

¿Qué es GADOLIP®?

GADOLIP® es un medicamento utilizado para tratar el colesterol en la sangre mediante la reducción de la cantidad total de triglicéridos y el colesterol LDL (malo) y aumentar el colesterol HDL (bueno). No se ha demostrado que GADOLIP® disminuya el

riesgo de tener problemas del corazón o un derrame cerebral. Usted debe realizar una dieta hipograsa mientras toma GADOLIP®. Se desconoce la seguridad y eficacia de GADOLIP® en los niños.

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre GADOLIP®?

GADOLIP® puede causar dolor muscular, sensibilidad o debilidad, que pueden ser síntomas de una condición muscular grave y rara conocida como rhabdomiólisis. En algunos casos, la rhabdomiólisis puede causar daño renal y muerte. El riesgo de rhabdomiólisis puede ser mayor cuando se administra GADOLIP® con estatinas. Si toma una estatina, informe a su médico de inmediato.

¿Quién no debe tomar GADOLIP®?

No tome GADOLIP® si:

- es alérgico al ácido fenofibrico, o cualquiera de los ingredientes de GADOLIP®.
 - tiene insuficiencia renal grave.
 - tiene enfermedad del hígado.
 - tiene una enfermedad de la vesícula biliar.
 - es una madre que está amamantando a su bebé.
- Consulte a su médico antes de tomar GADOLIP® si usted tiene cualquiera de estas condiciones.

¿Qué le debería decir a mi médico antes de tomar GADOLIP®?

Antes de tomar GADOLIP®, informe a su médico acerca de todas sus condiciones médicas, incluso si:

- es alérgico a cualquier medicamento.
- ha tenido problemas en los riñones.
- ha tenido problemas en el hígado.
- ha tenido alguna vez problemas de vesícula biliar.
- está embarazada o si planea quedar embarazada. No se sabe si GADOLIP® dañará a su bebé.
- está amamantando o planea amamantar. No se sabe si GADOLIP® pasa a través de la leche materna. Usted y su médico deben decidir si va a tomar GADOLIP® o amamantar. Usted no debe hacer ambas cosas.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluyendo los de prescripción y medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos de hierbas.

El uso de GADOLIP® con otros medicamentos puede afectar a la forma en que estos medicamentos actúan y otros medicamentos pueden afectar la acción de GADOLIP®. En algunos casos, el uso de GADOLIP® con otros medicamentos puede causar efectos adversos graves.

Conozca todos los medicamentos que toma. Mantenga una lista de ellos y llévesela a su médico cada vez que reciba un nuevo medicamento.

Es especialmente importante que informe a su médico si toma alguna de los medicamentos que se enumeran a continuación:

- anticoagulantes (warfarina, Coumadin)

- secuestradores de ácidos biliares: (colestiramina, colestipol)
 - ciclosporina, tacrolimus
- Pregunte a su médico si no está seguro de si su medicamento es uno de ellos.

¿Cómo debo tomar GADOLIP®?

- Debe estar con una dieta hipograsa mientras toma GADOLIP®.
- Tome GADOLIP® una vez al día según lo prescripto por su médico.
- Tome GADOLIP® con o sin alimentos.
- Trague las cápsulas de GADOLIP® enteras. No rompa, triture, disuelva, o mastique las cápsulas de GADOLIP® antes de tragar. Si no puede tragar las cápsulas de GADOLIP®, informe a su médico, es posible que necesite un medicamento diferente.
- Si se le pasa una dosis de GADOLIP®, tomarla tan pronto como se acuerde. Si es casi la hora para su siguiente dosis, omita la dosis olvidada. Tome la siguiente dosis a la hora habitual. Si no está seguro acerca de su dosificación, consulte a su médico. **No tome más de una dosis de GADOLIP® al día a menos que su médico se lo indique.**

- Si usted toma demasiado GADOLIP®, consulte a su médico al centro de salud más cercano.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ:

(011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS:

(011) 4654-6648/4658-7777.

- No cambie su dosis o deje GADOLIP® a menos que su médico se lo indique.
- Su médico puede hacer análisis de sangre antes de empezar a tomar GADOLIP® y durante el tratamiento. Consulte a su médico regularmente para comprobar su nivel de colesterol y triglicéridos y para comprobar si hay efectos adversos.

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de GADOLIP®?

GADOLIP® puede causar efectos adversos graves, incluyendo:

• dolor muscular, sensibilidad, o debilidad. Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre GADOLIP®?”

- cansancio y fiebre.
- dolor abdominal, náuseas o vómitos. Estos pueden ser signos de inflamación (hinchazón) de la vesícula biliar o el páncreas. Llame a su médico de inmediato si usted tiene alguno de estos efectos adversos graves.

Los efectos adversos más frecuentes de GADOLIP® incluyen:

- dolor de cabeza
- ardor de estómago (indigestión)
- náuseas
- dolores musculares
- aumento de las enzimas musculares o del hígado que se miden mediante análisis de sangre

Informe a su médico si tiene cualquier efecto adverso que le molesta o que no desaparece. Estos no son todos los posibles efectos adversos de GADOLIP®. Para obtener más información, consulte a su médico.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<https://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia/notificaciones/pacientes> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

- Conservar en su envase original a temperatura ambiente inferior a 25°C, protegido de la humedad.
- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.
- No utilice este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”



Obtenga mayor información visitando nuestro sitio en internet: www.gador.com/productos
o solicítela por correo electrónico: info@gador.com

GADOR S.A.

Darwin 429, C1414CUI – C.A.B.A. Tel. 4858-9000.

D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.

E.M.A.M.S.: Certificado N° 55.572.

Producto registrado en Bolivia, Paraguay y Rep. Dominicana.

Fecha de última revisión: 11/2016

G00117703-04

Material



Reciclable