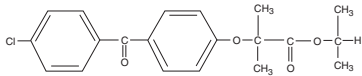


TRICOR® 48 mg y 145 mg (comprimidos de fenofibrate)

R solamente

DESCRIPCIÓN

TRICOR (comprimidos de fenofibrate) es un agente regulador de lípidos disponible en comprimidos para administración oral. Cada comprimido contiene 48 mg o 145 mg de fenofibrate. El nombre químico del fenofibrate es 2-[4-(4-clorobenzoil) fenoxil]-ácido 2-metilpropanoico, 1-metiletil éster, y tiene la siguiente fórmula estructural:



La fórmula empírica es $C_{20}H_{21}O_4Cl$ y el peso molecular es de 360,83; el fenofibrate es insoluble en agua. El punto de fusión es de 79 a 82 °C. El fenofibrate es un sólido blanco que es estable en condiciones normales.

Ingredientes Inactivos: Cada comprimido contiene hipromelosa 2910 (3 cps), docusato de sodio, sacarosa, lauril sulfato de sodio, monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina silicificada, crospovidona y estereato de magnesio.

Además, cada comprimido contiene:

Comprimidos de 48 mg: alcohol polivinílico, dióxido de titanio, talco, lecitina de soja, goma de xantana, laca de aluminio D&C Amarillo N.º 10, laca de aluminio FD&C Amarillo N.º 6 /FCF amarillo crepúsculo, laca de aluminio FD&C Azul N.º 2 /indigo carmín.

Comprimidos de 145 mg: alcohol polivinílico, dióxido de titanio, talco, lecitina de soja, goma de xantana.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Una variedad de estudios clínicos han demostrado que los niveles elevados de colesterol total (C-total), de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), y de apolipoproteína B (apo B), un complejo de membrana de LDL, están asociados a la aterosclerosis humana. En forma similar, los niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y su complejo de transporte, la apolipoproteína A (apo AI y apo AII) están asociados al desarrollo de la aterosclerosis. Las investigaciones epidemiológicas han establecido que la morbilidad y mortalidad cardiovascular varía directamente con el nivel de C-total, LDL-C y triglicéridos, y en forma inversa con nivel de HDL-C. No se ha determinado el efecto independiente del aumento del HDL-C o de la disminución de los triglicéridos (TG) en el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

El fenofibrate acid, el metabolito activo del fenofibrate, produce reducciones en el colesterol total, el colesterol LDL, la apolipoproteína B, los triglicéridos totales y la lipoproteína rica en triglicéridos (VLDL) en pacientes tratados. Además, el tratamiento con fenofibrate produce aumentos en la lipoproteína de alta densidad (HDL) y en las apoproteínas apoAI y apoAII.

Los efectos del fenofibrate acid observados en la práctica clínica se han explicado *in vivo* en ratones transgénicos e *in vitro* en cultivos de hepatocitos humanos mediante la activación de un receptor activado por proliferador de peroxisoma α (PPAR α). A través de este mecanismo, el fenofibrate aumenta la lipólisis y la eliminación de partículas ricas en triglicéridos del plasma mediante la activación de la lipoproteína lipasa y la reducción de la producción de apoproteína C-III (un inhibidor de la actividad de la lipoproteína lipasa).

La reducción resultante de los triglicéridos produce una alteración en el tamaño y la composición de las LDL de partículas pequeñas y densas (que se consideran aterogénicas debido a su susceptibilidad a la oxidación) a partículas grandes y flotantes. Estas partículas más grandes tienen una mayor afinidad hacia los receptores de colesterol y se catabolizan rápidamente. La activación de PPAR α también induce un aumento en la síntesis de las apoproteínas A-I, A-II y el colesterol HDL.

El fenofibrate también reduce los niveles de ácido úrico sérico en pacientes hiperuricémicos y en individuos normales mediante el aumento de la excreción urinaria de ácido úrico.

Farmacocinética/Metabolismo

Las concentraciones plasmáticas de fenofibrate acid después de la administración de tres comprimidos de 48 mg o de un comprimido de 145 mg con alimentos son equivalentes a una cápsula de 200 mg.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta del fenofibrate no se puede determinar, ya que el compuesto es prácticamente insoluble en medios acuosos adecuados para inyección. Sin embargo, el fenofibrate se absorbe bien desde el tracto gastrointestinal. Después de la administración oral en voluntarios sanos, aproximadamente el 60% de una dosis única de fenofibrate radiomarcado apareció en la orina, principalmente como fenofibrate acid y su conjugado glucuronato, y el 25% fue excretado en las heces. Los niveles plasmáticos pico de fenofibrate acid se presentan dentro de un período de 6 a 8 horas después de la administración.

La exposición al fenofibrate acid en el plasma, según lo medido mediante la C_{max} y el AUC, no es significativamente diferente cuando se administra una dosis única de 145 mg de fenofibrate en ayunas o con alimentos.

Distribución

Luego de la administración de dosis múltiples de fenofibrate, el estado estable del fenofibrate acid se alcanza dentro de un período de 9 días. Las concentraciones plasmáticas de fenofibrate acid en estado estable son aproximadamente el doble de las observadas después de una dosis única. La unión a proteínas séricas fue de aproximadamente el 99% en sujetos normales y en pacientes hiperlipidémicos.

Metabolismo

Después de la administración oral, el fenofibrate es hidrolizado rápidamente por esterases al metabolito activo, el fenofibrate acid; no se detecta fenofibrate inalterado en el plasma.

El fenofibrate acid se conjuga principalmente con el ácido glucurónico y luego se excreta en la orina. Una pequeña cantidad de fenofibrate acid se reduce en el grupo carbonilo a un metabolito de benzhidrol que, a su vez, se conjuga con el ácido glucurónico y se excreta en la orina.

Los datos de metabolismo *in vivo* indican que ni el fenofibrate ni el fenofibrate acid experimentan un metabolismo oxidativo (por ej. citocromo P450) de manera significativa.

Excreción

Después de la absorción, el fenofibrate se excreta principalmente en la orina en forma de metabolitos, fundamentalmente fenofibrate acid y fenofibrate acid glucuronide. Después de la administración de fenofibrate radiomarcado, aproximadamente el 60% de la dosis apareció en la orina y el 25% se excretó en las heces.

El fenofibrate acid se elimina con una semivida de 20 horas, lo que permite la administración una vez al día en un entorno clínico.

Poblaciones Especiales

Geriatría

En voluntarios de edad avanzada, de 77 a 87 años, el aclaramiento oral del fenofibrate acid después de una dosis oral única de fenofibrate fue de 1,2 L/h, que se compara con 1,1 L/h en adultos jóvenes. Esto indica que se puede utilizar un régimen de dosis similar en pacientes de edad avanzada, sin aumentar la acumulación del fármaco o de sus metabolitos.

Pacientes Pediátricos

No se ha investigado TRICOR en ensayos adecuados y bien controlados con pacientes pediátricos.

Sexo

No se ha observado una diferencia farmacocinética entre hombres y mujeres para el fenofibrate.

Raza

No se ha estudiado la influencia de la raza en la farmacocinética del fenofibrate. No obstante, el fenofibrate no es metabolizado por enzimas que se sepa que presenten variabilidad interétnica. Por lo tanto, las diferencias farmacocinéticas interétnicas son muy poco probables.

Insuficiencia Renal

Se evaluó la farmacocinética del fenofibrate acid en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave. Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina [CrCl] \leq 30 mL/min) presentaron un aumento 2,7 veces mayor en la exposición al fenofibrate acid y un aumento en la acumulación de fenofibrate acid durante la dosificación crónica comparado con la de sujetos sanos. Los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (CrCl 30 a 80 mL/min) tuvieron una exposición similar pero tuvieron un aumento en la semivida del fenofibrate acid comparado con la de sujetos sanos. Sobre la base de estos resultados, se debe evitar el uso de TRICOR en pacientes con insuficiencia renal grave y se requiere una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Insuficiencia Hepática

No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática.

Interacciones Medicamentosas

Los estudios *in vitro* con microsomas de hígado de seres humanos indican que el fenofibrate y el fenofibrate acid no son inhibidores de las isoforamas del citocromo (CYP) P450 CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 o CYP1A2. Son inhibidores débiles de CYP2C8, CYP2C19 y CYP2A6, e inhibidores de leves a moderados de CYP2C9 en concentraciones terapéuticas.

Se ha observado la potenciación de los anticoagulantes de tipo cumarina con la prolongación del tiempo de protrombina/INR.

Se ha demostrado que los secuestrantes de ácidos biliares se unen a otros fármacos que se administran en forma concomitante. Por lo tanto, los fenofibrate se deben tomar por lo menos 1 hora antes o de 4 a 6 horas después de una resina secuestrante de ácidos biliares para evitar que se impida su absorción. (Consulte **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**).

La administración concomitante de una dosis única de fenofibrate (administrada como cápsulas micronizadas de 3 X 67 mg de TRICOR) con una dosis única de pravastatin (40 mg) en 23 sujetos saludables aumentó los valores medios de C_{max} y AUC para pravastatin en un 13%. La C_{max} y la AUC del fenofibrate disminuyeron en un 2% y un 1%, respectivamente, después de la administración concomitante de fenofibrate y pravastatin. Los valores medios de la C_{max} y AUC para 3 α -hidroxi-iso-pravastatin aumentaron en un 29% y un 26%, respectivamente.

La administración concomitante de una dosis única de fenofibrate (equivalente a 145 mg de TRICOR) y una dosis única de fluvastatin (40 mg) produjo un aumento leve (aproximadamente del 15 al 16%) en la exposición a (+)3R,5S-fluvastatin, el enantiómero activo de fluvastatin.

Una dosis única de pravastatin o de fluvastatin no tuvo un efecto clínicamente importante en la farmacocinética del fenofibrate acid.

La administración concomitante de fenofibrate (equivalente a 145 mg de TRICOR) con atorvastatin (20 mg) una vez por día durante 10 días produjo una disminución de aproximadamente el 17% (que varió entre una disminución del 67% y un aumento del 44%) en los valores de AUC de atorvastatin en 22 hombres sanos. Los valores de C_{max} de atorvastatin no se vieron afectados significativamente por el fenofibrate. La farmacocinética del fenofibrate acid no se vio afectada significativamente por la atorvastatin.

La administración concomitante de fenofibrate (equivalente a 145 mg de TRICOR) una vez por día durante 10 días con glimepiride (comprimido de 1 mg) en dosis única simultáneamente con la última dosis de fenofibrate produjo un aumento del 35% en los valores medios de AUC de glimepiride en sujetos sanos. La C_{max} de glimepiride no se vio afectada significativamente por la coadministración de fenofibrate. No hubo un efecto estadísticamente significativo como consecuencia de dosis múltiples de fenofibrate en el nadir de glucosa o en el AUC cuando se utiliza la concentración de glucosa basal como covariable después de la administración de glimepiride en voluntarios sanos. Sin embargo, las concentraciones de glucosa a las 24 horas se mantuvieron significativamente más bajas en términos estadísticos después del pretratamiento previo con fenofibrate que con glimepiride sola. Glimepiride no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética del fenofibrate acid.

La administración concomitante de fenofibrate (54 mg) y metformina (850 mg) tres veces por día durante 10 días no produjo cambios significativos en la farmacocinética del fenofibrate acid y la metformina en comparación con la administración de los dos fármacos por separado en sujetos sanos.

La administración concomitante de fenofibrate (equivalente a 145 mg de TRICOR) una vez por día durante 14 días con un comprimido de rosiglitazone (maleato de rosiglitazone) (8 mg) una vez por día durante 5 días, desde el Día 10 hasta el Día 14, no produjo cambios significativos en la farmacocinética del fenofibrate acid y de rosiglitazone en comparación con la administración de los dos fármacos por separado en sujetos sanos.

Ensayos Clínicos

Hipercolesterolemia (Heterocigoto Familiar y No Familiar) y Dislipidemia Mixta (Tipos IIa y IIb de Fredrickson)

Se evaluaron los efectos del fenofibrate con una dosis equivalente a 145 mg de TRICOR (comprimidos de fenofibrate) por día en cuatro estudios aleatorios, controlados con placebo, de doble ciego, de grupo paralelo, que incluyeron pacientes con los siguientes valores basales medios de lípidos: C-total 306,9 mg/dL; LDL-C 213,8 mg/dL; HDL-C 52,3 mg/dL y triglicéridos 191,0 mg/dL. La terapia con TRICOR redujo los niveles de LDL-C, C-Total y la relación LDL-C/HDL-C. La terapia con TRICOR también redujo los triglicéridos y elevó el HDL-C (ver Tabla 1).

Tabla 1
Cambio Porcentual Medio de los Parámetros Lipídicos al Final del Tratamiento[†]

Grupo de Tratamiento	C-Total	LDL-C	HDL-C	TG
Cohorte Combinada				
Valores basales medios de lípidos (n=646)				
Todos FEN (n=361)	306,9 mg/dL	213,8 mg/dL	52,3 mg/dL	191,0 mg/dL
Placebo (n=285)	-18,7%*	-20,6%*	+11,0%*	-28,9%*
Nivel Basal LDL-C > 160 mg/dL y TG < 150 mg/dL (Tipo IIa)				
Valores basales medios de lípidos (n=334)				
Todos FEN (n=193)	307,7 mg/dL	227,7 mg/dL	58,1 mg/dL	101,7 mg/dL
Placebo (n=141)	-22,4%*	-31,4%*	+9,8%*	-23,5%*
Nivel Basal LDL-C > 160 mg/dL y TG ≥ 150 mg/dL (Tipo IIb)				
Valores basales medios de lípidos (n=242)				
Todos FEN (n=126)	312,8 mg/dL	219,8 mg/dL	46,7 mg/dL	231,9 mg/dL
Placebo (n=116)	-16,8%*	-20,1%*	+14,6%*	-35,9%*

[†] La duración del tratamiento del estudio fue de 3 a 6 meses.

* p < 0,05 vs. Placebo

En un subgrupo de pacientes, se realizaron mediciones de apo B. El tratamiento con TRICOR redujo significativamente el valor de apo B desde el nivel basal al criterio de valoración, comparado con el placebo (-25,1% vs. 2,4%, p < 0,0001, n=213 y 143 respectivamente).

Hipertrigliceridemia (Tipo IV y V de Fredrickson)

Se estudiaron los efectos del fenofibrato en los triglicéridos séricos en dos ensayos clínicos aleatorios, de doble ciego, controlados con placebo¹ de 147 pacientes hipertrigliceridémicos (Tipo IV y V de Fredrickson). Los pacientes fueron tratados durante ocho semanas con protocolos que sólo se diferenciaron en que en uno se introdujeron pacientes con niveles basales de triglicéridos (TG) de 500 a 1500 mg/dL, y en el otro con niveles de TG de 350 a 500 mg/dL. En pacientes con hipertrigliceridemia y colesterolemia normal con o sin hiperquilomicronemia (hiperlipidemia Tipo IV/V), el tratamiento con fenofibrato en dosis equivalentes a 145 mg de TRICOR por día disminuyó principalmente los triglicéridos de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y el colesterol VLDL. El tratamiento de los pacientes con hiperlipoproteinemia Tipo IV y triglicéridos elevados a menudo produce un aumento en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (ver Tabla 2).

Tabla 2
Efectos de TRICOR en Pacientes Con Hiperlipidemia Tipo IV/V de Fredrickson

Estudio 1	Placebo				TRICOR			
	N	Nivel Basal	Criterio de Valoración	% de Cambio	N	Nivel Basal	Criterio de Valoración	% de Cambio
De 350 a 499 mg/dL								
		(Media)	(Media)	(Media)		(Media)	(Media)	(Media)
Triglicéridos	28	449	450	-0,5	27	432	223	-46,2*
Triglicéridos VLDL	19	367	350	2,7	19	350	178	-44,1*
Colesterol Total	28	255	261	2,8	27	252	227	-9,1*
Colesterol HDL	28	35	36	4	27	34	40	19,6*
Colesterol LDL	28	120	129	12	27	128	137	14,5
Colesterol VLDL	27	99	99	5,8	27	92	46	-44,7*
Estudio 2								
De 500 a 1500 mg/dL								
		(Media)	(Media)	(Media)		(Media)	(Media)	(Media)
Triglicéridos	44	710	750	7,2	48	726	308	-54,5*
Triglicéridos VLDL	29	537	571	18,7	33	543	205	-50,6*
Colesterol Total	44	272	271	0,4	48	261	223	-13,8*
Colesterol HDL	44	27	28	5,0	48	30	36	22,9*
Colesterol LDL	42	100	90	-4,2	45	103	131	45,0*
Colesterol VLDL	42	137	142	11,0	45	126	54	-49,4*

*= p < 0,05 vs. Placebo

No se ha determinado el efecto de TRICOR en la morbilidad y la mortalidad cardiovascular.

INDICACIONES Y USO

Tratamiento de la Hipercolesterolemia

TRICOR está indicado como terapia complementaria de la dieta para reducir los valores elevados de LDL-C, C-Total, Triglicéridos y Apo B, y para aumentar el HDL-C en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta (Tipos IIa y IIb de Fredrickson). Los hipolipemiantes se deben utilizar además de una dieta con restricción de grasas saturadas y colesterol cuando no se logró una respuesta adecuada a la dieta y las intervenciones no farmacológicas solas (consulte las Pautas de Tratamiento del National Cholesterol Education Program [Programa Nacional Estadounidense de Educación sobre el Colesterol], abajo).

Tratamiento de la Hipertrigliceridemia

TRICOR también está indicado como terapia complementaria de la dieta para el tratamiento de pacientes adultos con hipertrigliceridemia (hiperlipidemia Tipos IV y V de Fredrickson). La mejora del control glucémico en pacientes diabéticos que presentan quilomicronemia en ayunas generalmente reducirá los triglicéridos en ayunas y eliminará la quilomicronemia, y por ende, se evitará la necesidad de intervención farmacológica.

Los niveles notablemente elevados de triglicéridos séricos (por ej. > 2,000 mg/dL) pueden aumentar el riesgo de desarrollar pancreatitis. No se ha estudiado adecuadamente el efecto de la terapia con TRICOR en la reducción de este riesgo.

La farmacoterapia no está indicada en pacientes con hiperlipoproteinemia Tipo I, que tienen elevaciones de quilomicrones y triglicéridos plasmáticos, pero que tienen niveles normales de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL). La inspección de plasma refrigerado durante 14 horas es útil para distinguir los Tipos I, IV y V de hiperlipoproteinemia².

El tratamiento inicial para la dislipidemia es la terapia con dieta específica para el tipo de anomalía de lipoproteínas. El exceso de peso corporal y de consumo de alcohol pueden ser factores importantes en la hipertrigliceridemia y se deben tratar antes de iniciar cualquier farmacoterapia. El ejercicio físico puede ser una medida auxiliar importante. Se deben detectar y tratar adecuadamente las enfermedades que contribuyen a la hiperlipidemia, como el hipotiroidismo o la diabetes mellitus. La terapia con estrógenos, los diuréticos de tiazida y los beta-bloqueantes a veces se asocian con el aumento masivo en los triglicéridos plasmáticos, especialmente en pacientes con hipertrigliceridemia familiar. En estos casos, la suspensión del agente etiológico específico puede evitar la necesidad de una farmacoterapia específica para la hipertrigliceridemia.

El uso de fármacos se debe considerar solamente cuando se ha hecho lo posible para obtener resultados satisfactorios con métodos no farmacológicos. Si se toma la decisión de usar fármacos, el paciente debe saber que esto no reduce la importancia de seguir una dieta. (Consulte **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**).

Clasificación de Fredrickson de las Hiperlipoproteinemias

Tipo	Lipoproteína Elevada	Elevación de Lípidos	
		Principal	Menor
I (poco común)	quilomicrones	TG	↑↔C
	LDL	C	-
	LDL, VLDL	C	TG
III (poco frecuente)	IDL	C, TG	-
	VLDL	TG	↑↔C
V (poco frecuente)	quilomicrones, VLDL	TG	↑↔C

C = colesterol

TG = triglicéridos

LDL = lipoproteína de baja densidad

VLDL = lipoproteína de muy baja densidad

IDL = lipoproteína de densidad intermedia

Pautas de Tratamiento del NCEP: Objetivos de LDL-C y Puntos de Corte para Cambios en el Estilo de Vida Terapéuticos y Terapia con Fármacos en Distintas Categorías de Riesgo

Riesgo Categoría	Objetivo de LDL (mg/dL)	Nivel de LDL en el Cual se deben Iniciar Cambios en el Estilo de Vida (mg/dL)	Nivel de LDL en el Cual Considerar la Farmacoterapia (mg/dL)
CHD [†] o CHD equivalentes de riesgo (riesgo a 10 años > 20%)	< 100	≥ 100	≥ 130 (100-129: fármaco opcional) ^{††}
2+ Factores de Riesgo (riesgo a 10 años ≤ 20%)	< 130	≥ 130	riesgo a 10 años 10%-20%: ≥ 130 riesgo a 10 años < 10%: ≥ 160
0-1 Factor de Riesgo ^{†††}	< 160	≥ 160	≥ 190 (160-189: LDL-fármaco opcional de disminución)

[†] CHD = cardiopatía coronaria

^{††} Algunas autoridades recomiendan el uso de fármacos para reducir el LDL en esta categoría si no se alcanza un nivel de LDL-C <100 mg/dL mediante cambios terapéuticos en el estilo de vida. Otras prefieren el uso de fármacos que principalmente modifiquen los triglicéridos y el HDL-C, por ej., fibrato o ácido nicotínico. La valoración clínica también puede requerir el retraso de la terapia con el fármaco en esta subcategoría.

^{†††} Casi todas las personas con factor de riesgo de 0 a 1 tienen un riesgo a 10 años <10%; por lo tanto, no es necesaria la evaluación de riesgos a 10 años en personas con factor de riesgo de 0 a 1.

Luego de haber alcanzado la meta de LDL-C, si TG es aún ≥ 200 mg/dL, el colesterol no HDL (C-total menos HDL-C) se convierte en un objetivo secundario de la terapia. Las metas de no HDL-C se fijan a 30 mg/dL más que las metas de LDL-C para cada categoría de riesgo.

CONTRAINDICACIONES

TRICOR está contraindicado en pacientes que presenten hipersensibilidad al fenofibrato.

TRICOR está contraindicado en pacientes con disfunción hepática o renal grave, incluida la cirrosis biliar primaria, y en pacientes con anomalía funcional hepática idiopática persistente.

TRICOR está contraindicado en pacientes con enfermedad de la vesícula biliar preexistente (consulte **ADVERTENCIAS**).

ADVERTENCIAS

Función Hepática

El fenofibrato en dosis equivalentes a 96 mg hasta 145 mg de TRICOR por día se ha asociado con aumentos en las transaminasas séricas [AST (SGOT) o ALT (SGPT)]. En un análisis combinado de 10 ensayos controlados con placebo, los aumentos a > 3 veces el límite superior normal se registraron en el 5.3% de los pacientes que recibieron fenofibrato comparado con el 1.1% de los pacientes tratados con placebo.

Cuando se realizó el seguimiento de las determinaciones de las transaminasas después de la suspensión del tratamiento o durante el tratamiento continuo, generalmente se observó que volvían a los límites normales. La incidencia de los aumentos en las transaminasas asociados a la terapia con fenofibrato parece estar relacionada con la dosis. En un estudio de 8 semanas de determinación de dosis, la incidencia de las elevaciones de ALT o AST a por lo menos tres veces más del límite superior normal fue del 13% en pacientes que recibieron dosis equivalentes a 96 mg hasta 145 mg de TRICOR por día y fue del 0% en pacientes que recibieron dosis equivalentes a 48 mg o menos de TRICOR por día, o placebo. Se ha informado la aparición de hepatitis hepatocelular, crónica activa y colestática asociadas a la terapia con fenofibrato después de exposiciones que van de semanas a varios años. En casos muy excepcionales, se ha informado presencia de cirrosis asociada a la hepatitis crónica activa.

Se debe realizar el control periódico regular de la función hepática, incluida la ALT (SGPT) sérica durante la terapia con TRICOR, y se debe suspender la terapia si los niveles de enzimas se mantienen a un nivel de tres veces más del límite normal.

Colelitiasis

El fenofibrato, como el clofibrato y el gemfibrozil, pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis, lo que puede provocar colestiasis. Si se sospecha colestiasis, se deben indicar estudios de la vesícula biliar. Se debe suspender la terapia con TRICOR si se encuentran cálculos biliares.

Anticoagulantes Orales Concomitantes

Se debe tener precaución cuando se administran anticoagulantes conjuntamente con TRICOR debido a la potenciación de los anticoagulantes del tipo cumarina en la prolongación del tiempo de protrombina/INR.

Se debe reducir la dosis del anticoagulante para mantener el tiempo de protrombina/INR en el nivel deseado de modo de prevenir complicaciones de sangrado. Se recomienda realizar determinaciones frecuentes del tiempo de protrombina/INR hasta que se haya determinado de forma definitiva que el tiempo de protrombina/INR se ha estabilizado.

Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa Concomitantes

Se debe evitar el uso combinado de TRICOR y de inhibidores de la HMG-CoA reductasa, salvo que el beneficio de alteraciones adicionales en los niveles de los lípidos probablemente supere el mayor riesgo de esta combinación de fármacos.

La administración concomitante de fenofibrato (equivalente a 145 mg de TRICOR) con pravastatin (40 mg) una vez por día durante 10 días aumentó los valores medios de C_{max} y AUC para la pravastatin en un 36% (que varió de una disminución del 69% a un aumento del 321%) y en un 28% (que varió de una disminución del 54% a un aumento del 128%), respectivamente, y para 3 α -hidroxis-iso-pravastatin en un 55% (que varió de una disminución del 32% a un aumento del 314%), y en un 39% (que varió de una disminución del 24% a un aumento del 261%), respectivamente. (Consulte también FARMACOLOGÍA CLÍNICA, *Interacciones Medicamentosas*).

El uso combinado de derivados del ácido fibrico y de inhibidores de la HMG-CoA reductasa se ha asociado, en ausencia de una interacción farmacocinética marcada, en numerosos informes de casos, a la rhabdomiólisis, niveles marcadamente elevados de creatinina cinasa (CK) y mioglobulinuria, que dieron lugar a una alta proporción de casos de insuficiencia renal aguda.

El uso de fibratos solos, incluido TRICOR, ocasionalmente puede estar asociado a la miositis, la miopatía o la rhabdomiólisis. Los pacientes que reciben TRICOR y que presentan dolor, sensibilidad o debilidad musculares deben someterse a una evaluación médica a la brevedad para determinar si hay presencia de miopatía, que incluya la determinación del nivel de la creatinina cinasa sérica. Si se sospecha o se diagnostica la presencia de miopatía/miositis, se debe suspender la terapia con TRICOR.

Mortalidad

No se ha establecido el efecto de TRICOR en la morbilidad y la mortalidad por cardiopatía coronaria y en la mortalidad no cardiovascular.

Otras Consideraciones

El estudio Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD). Intervención con fenofibrato y reducción de eventos en la diabetes fue un estudio de 5 años, aleatorio, controlado con placebo, de 9795 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con fenofibrato. El fenofibrato demostró una reducción relativa no significativa del 11% en el primer resultado de episodios de cardiopatía coronaria (cociente de riesgos instantáneos [HR] 0,89, CI del 95% 0,75-1,05, $p=0,16$) y una reducción significativa del 11% en el resultado secundario de episodios totales de enfermedad cardiovascular (HR 0,89 [0,80-0,99], $p=0,04$). Hubo 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 cardiopatía coronaria, respectivamente, con fenofibrato comparado con placebo.

En el Coronary Drug Project (Proyecto sobre fármacos coronarios), un gran estudio de pacientes post infarto de miocardio tratados durante 5 años con clofibrato, no hubo diferencias en la mortalidad observada entre el grupo de clofibrato y el grupo de placebo. No obstante, hubo una diferencia en el índice de colelitiasis y colecistitis que requirió cirugía entre los dos grupos (3,0% vs. 1,8%).

Debido a las similitudes químicas, farmacológicas y clínicas entre TRICOR (comprimidos de fenofibrato), Atromid-S (clofibrato) y Lopid (gemfibrozil), los resultados adversos hallados en 4 estudios clínicos aleatorios, controlados con placebo con estos otros fármacos de fibrato se pueden aplicar también a TRICOR.

En un estudio realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se trató a 5000 pacientes sin arteriopatía coronaria conocida con placebo o clofibrato durante 5 años y se les realizó un seguimiento durante un año más. Hubo una mortalidad estadísticamente significativa mayor por todas las causas ajustada por edad en el grupo de clofibrato comparado con el grupo de placebo (5,70% vs. 3,96%, $p<0,01$). El exceso de mortalidad se debió a un aumento del 33% en causas no cardiovasculares, entre ellas, tumores malignos, complicaciones posteriores a la colecistectomía y pancreatitis. Esto pareció confirmar el mayor riesgo de enfermedad de la vesícula biliar que se observó en pacientes tratados con clofibrato que se estudiaron en el Coronary Drug Project.

El Helsinki Heart Study (Estudio del corazón de Helsinki) fue un estudio grande ($n=4081$) de hombres de mediana edad sin antecedentes de arteriopatía coronaria. Los pacientes recibieron placebo o gemfibrozil durante 5 años, con una extensión abierta posterior a 3,5 años. La mortalidad total fue numéricamente mayor en el grupo seleccionado al azar para recibir gemfibrozil pero no alcanzó importancia estadística ($p=0,19$, intervalo de confianza del 95% para el riesgo relativo G:P=0,91-1,64). Si bien las muertes por cáncer tendieron a ser mayores en el grupo de gemfibrozil ($p=0,11$), se diagnosticaron varios tipos de cáncer (sin incluir el carcinoma de célula basal) con igual frecuencia en ambos grupos de estudio. Debido al tamaño limitado del estudio, el riesgo relativo de muerte por cualquier causa no demostró ser diferente del observado en los datos de seguimiento a 9 años del estudio de la Organización Mundial de la Salud (RR=1,29). En forma similar, el exceso numérico de cirugías de la vesícula biliar en el grupo de gemfibrozil no se diferenció estadísticamente del observado en el estudio de la OMS.

Un componente de prevención secundario del estudio del Helsinki Heart Study inscribió a hombres de mediana edad, excluidos del estudio de prevención primaria por tener sospecha o diagnóstico de cardiopatía coronaria. Los pacientes recibieron gemfibrozil o placebo durante 5 años. Si bien las muertes cardíacas mostraron una tendencia a ser mayores en el grupo de gemfibrozil, el aumento no fue estadísticamente significativo (cociente de riesgos instantáneos 2,2, intervalo de confianza del 95%: 0,94-5,05). El índice de cirugías de la vesícula biliar no fue estadísticamente significativo entre los grupos de estudio, pero sí tuvo una tendencia a ser mayor en el grupo de gemfibrozil, (1,9% vs. 0,3%, $p=0,07$). Hubo una diferencia estadísticamente significativa en la cantidad de apendicectomías en el grupo de gemfibrozil (6/311 vs. 0/317, $p=0,029$).

PRECAUCIONES

Terapia Inicial

Se deben realizar estudios de laboratorio para verificar que los niveles de lípidos sean sistemáticamente normales antes de iniciar la terapia con TRICOR. Se debe hacer todo lo posible para controlar los lípidos séricos con dieta apropiada, ejercicio, pérdida de peso en pacientes obesos y control de cualquier problema médico, como diabetes mellitus e hipotiroidismo, que contribuya a las anomalías lipídicas. Si es posible, se deben suspender o cambiar los medicamentos que se sepan agravan la hipertrigliceridemia (beta-bloqueantes, tiazidas, estrógenos) antes de considerar una farmacoterapia para reducir los triglicéridos.

Terapia Continua

Se debe obtener la determinación periódica de los lípidos séricos durante la terapia inicial a fin de establecer la dosis mínima efectiva de TRICOR. Se debe suspender la terapia en pacientes que no tienen una respuesta adecuada después de dos meses de tratamiento con la dosis máxima recomendada de 145 mg por día.

Pancreatitis

Se han informado casos de pancreatitis en pacientes que reciben fenofibrato, gemfibrozil y clofibrato. Esto puede representar una falla de eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia grave, un efecto directo del fármaco o un fenómeno secundario mediado por los cálculos biliares o la formación de sedimentos con obstrucción del conducto biliar común.

Reacciones de Hipersensibilidad

Se han registrado con muy poca frecuencia reacciones de hipersensibilidad aguda, entre ellas, sarpullidos severos, que requirieron la hospitalización del paciente y el tratamiento con esteroides durante el tratamiento con fenofibrato, e incluyeron informes espontáneos poco frecuentes del síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica. Se observó urticaria en 1,1 vs. 0% y sarpullidos en 1,4 vs. 0,8% de pacientes tratados con fenofibrato y placebo, respectivamente, en ensayos controlados.

Cambios Hematológicos

Se han observado disminuciones de leves a moderadas de hemoglobina, hematocrito y glóbulos blancos en pacientes después de iniciar la terapia con fenofibrato. Sin embargo, estos niveles se estabilizan durante la administración a largo plazo. Se han recibido informes espontáneos de casos sumamente excepcionales de trombocitopenia y agranulocitosis durante la vigilancia posterior a la comercialización fuera de los Estados Unidos. Se recomienda realizar recuentos sanguíneos periódicos durante los 12 primeros meses de administración de TRICOR.

Músculo Esquelético

El uso de fibratos solos, incluido TRICOR, ocasionalmente puede estar asociado a la miopatía. El tratamiento con fármacos del tipo fibrato se ha asociado en pocas ocasiones a la rhabdomiólisis, generalmente en pacientes con deterioro de la función renal. Se debe considerar la miopatía en cualquier paciente con mialgias difusas, sensibilidad o debilidad muscular o elevaciones marcadas de los niveles de creatinina fosfoquinasa (CPK).

Se debe recomendar a los pacientes que informen de inmediato síntomas idiosincráticos como dolor, sensibilidad o debilidad musculares, especialmente si están acompañados de malestar general o fiebre. Se deben evaluar los niveles de CPK en pacientes que informan estos síntomas, y se debe suspender la terapia con fenofibrato si se registran niveles de CPK marcadamente elevados o si se diagnostica miopatía.

Enfermedad Venotromboembólica

En el ensayo FIELD, se observaron émbolos pulmonares (PE) y trombosis venosa profunda (DVT) en mayores proporciones en el grupo tratado con fenofibrato que en el grupo tratado con placebo. De 9,795 pacientes inscritos en el ensayo FIELD, había 4,900 en el grupo de placebo y 4,895 en el grupo de fenofibrato. Para la DVT, hubo 48 episodios (1%) en el grupo de placebo y 67 (1%) en el grupo de fenofibrato ($p = 0,074$); y para PE, hubo 32 (0,7%) episodios en el grupo de placebo y 53 (1%) en el grupo de fenofibrato ($p=0,022$).

En el Coronary Drug Project, una mayor proporción del grupo de clofibrato experimentó embolia pulmonar o tromboflebitis fatal o no fatal definitiva o presunta que el grupo de placebo (5,2% vs. 3,3% a cinco años; $p < 0,01$).

Creatinina Sérica

Se han informado elevaciones en la creatinina sérica en pacientes que reciben fenofibrato. Estas elevaciones tienden a volver a los valores basales después de suspender la administración de fenofibrato. Se desconoce la importancia clínica de estas observaciones.

Interacciones Farmacológicas

Anticoagulantes Orales

SE DEBE TENER PRECAUCIÓN CUANDO SE ADMINISTRAN ANTICOAGULANTES DE CUMARINA CONJUNTAMENTE CON TRICOR. SE DEBE REDUCIR LA DOSIS DEL ANTICOAGULANTE PARA MANTENER EL TIEMPO DE PROTROMBINA/INR EN EL NIVEL DESEADO DE MODO DE EVITAR COMPLICACIONES DE SANGRADO. SE RECOMIENDA REALIZAR DETERMINACIONES FRECUENTES DEL TIEMPO DE PROTROMBINA/INR HASTA QUE SE HAYA DETERMINADO DE FORMA DEFINITIVA QUE EL TIEMPO DE PROTROMBINA/INR SE HA ESTABILIZADO.

Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa

Se debe evitar el uso combinado de TRICOR y los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, salvo que el beneficio de alteraciones adicionales en los niveles de los lípidos probablemente supere el mayor riesgo de esta combinación de fármacos (consulte **ADVERTENCIAS**).

Resinas

Como los secuestrantes de los ácidos biliares se pueden unir a otros fármacos que se administran en forma concomitante, los pacientes deben tomar TRICOR por lo menos 1 hora antes o de 4 a 6 horas después de una resina secuestrante de ácidos biliares para evitar que se impida su absorción.

Cyclosporine

Debido a que la cyclosporine puede producir nefrotoxicidad con disminuciones en el aclaramiento de creatinina y aumentos en la creatinina sérica, y debido a que la excreción renal es la vía de eliminación principal de fármacos de fibrato, entre ellos TRICOR, existe el riesgo de que una interacción produzca deterioro. Se deben considerar cuidadosamente los beneficios y los riesgos de usar TRICOR (comprimidos de fenofibrato) con inmunosupresores y otros agentes potencialmente nefrotóxicos, y se debe emplear la dosis efectiva mínima.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad

Se han realizado dos estudios de carcinogenicidad de la dieta en ratas, con fenofibrato. En el primer estudio de 24 meses, las ratas recibieron dosis de fenofibrato de 10, 45 y 200 mg/kg/día, aproximadamente 0,3, 1 y 6 veces superiores a la dosis máxima recomendada en seres humanos (MRHD), basadas en comparaciones del área de superficie corporal (mg/m^2). Con una dosis de 200 mg/kg/día (6 veces superior a la MRHD), la incidencia de carcinomas hepáticos aumentó significativamente en ambos sexos. Se observó un aumento estadísticamente significativo en carcinomas pancreáticos en machos con dosis 1 y 6 veces superiores a la MRHD, y se observó un aumento en los adenomas pancreáticos y tumores de células intersticiales testiculares benignos con dosis 6 veces superiores a la MRHD en machos. En un segundo estudio de carcinogenicidad en ratas de 24 meses en una cepa diferente, las dosis de 10 y 60 mg/kg/día (0,3 y 2 veces superiores a la MRHD) produjeron aumentos significativos en la incidencia de adenoma acinar pancreático en ambos sexos y aumentos en los tumores de células intersticiales testiculares en machos con dosis 2 veces superiores a la MRHD.

Se realizó un estudio de carcinogenicidad de 117 semanas en ratas, el cual comparó tres fármacos: fenofibrato en dosis de 10 y 60 mg/kg/día (dosis 0,3 y 2 veces superior a la MRHD), clofibrato (400 mg/kg/día; dosis 2 veces superior a la dosis humana) y gemfibrozil (250 mg/kg/día; dosis 2 veces superior a la dosis humana, basadas en los mg/m^2 de área de superficie). El fenofibrato aumentó los adenomas acinares pancreáticos en ambos sexos. El clofibrato aumentó el carcinoma hepatocelular y los adenomas acinares pancreáticos en machos y los nódulos neoplásicos hepáticos en hembras. El gemfibrozil aumentó los nódulos neoplásicos hepáticos en machos y hembras, mientras que los tres fármacos aumentaron los tumores de células intersticiales testiculares en machos.

En un estudio de 21 meses en ratones, el fenofibrato en dosis de 10, 45 y 200 mg/kg/día (dosis aproximadamente 0,2, 1 y 3 veces superiores a la MRHD basadas en los mg/m^2 de área de superficie) aumentó significativamente los carcinomas hepáticos en ambos sexos con dosis 3 veces superiores a la MRHD. En un segundo estudio de 18 meses con dosis de 10, 60 y 200 mg/kg/día, el fenofibrato aumentó significativamente los carcinomas hepáticos en ratones macho y los adenomas hepáticos en ratones hembra con dosis 3 veces superiores a la MRHD. Los estudios con microscopía electrónica han demostrado la proliferación perioximal después de la administración de fenofibrato en la rata. No se ha realizado un estudio adecuado para probar la proliferación

peroxisomal en seres humanos, pero se han observado cambios en la morfología y en la cantidad de peroxisomas en seres humanos después del tratamiento con otros miembros de la clase de fibratos, cuando se compararon las biopsias hepáticas antes y después del tratamiento en el mismo paciente.

Se ha demostrado que el fenofibrato está desprovisto de potencial mutagénico en las siguientes pruebas: Ames, linfoma de ratón, aberración cromosómica y síntesis no programada de ADN en hepatocitos de ratas primarios.

En estudios de fertilidad, se administraron dosis dietéticas orales de fenofibrato a ratas. Los machos recibieron la dosis 61 días antes del apareamiento y las hembras 15 días antes del apareamiento hasta el destete. Esto no produjo efectos adversos en la fertilidad en dosis de hasta 300 mg/kg/día (dosis 10 veces superiores a la MRHD, basadas en comparaciones de mg/m² del área de superficie).

Embarazo

Categoría de Embarazo C

No se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. No existen estudios adecuados y bien controlados de fenofibrato en mujeres embarazadas. El fenofibrato debe utilizarse durante el embarazo sólo si el posible beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

En ratas hembra que recibieron dosis dietéticas orales de 15, 75 y 300 mg/kg/día de fenofibrato desde 15 días antes del apareamiento hasta el destete, se observó toxicidad materna con dosis 0,3 veces superior a la MRHD, sobre la base de comparaciones del área de superficie corporal; mg/m².

En ratas preñadas que recibieron dosis dietéticas orales de 14, 127 y 361 mg/kg/día desde el día 6 hasta el día 15 de gestación durante el período de organogénesis, no se observaron resultados adversos en el desarrollo con dosis de 14 mg/kg/día (menos de 1 vez la MRHD, sobre la base de comparaciones del área de superficie corporal; mg/m²). Se observó evidencia de toxicidad materna en múltiples mayores de las dosis humanas.

En conejas preñadas que recibieron dosis por sonda orogástrica de 15, 150 y 300 mg/kg/día desde el día 6 hasta el día 18 de gestación durante el período de organogénesis y que se les permitió parir, se observaron camadas abortadas con dosis de 150 mg/kg/día (dosis 10 veces superiores a la MRHD, sobre la base de comparaciones del área de superficie corporal; mg/m²). No hubo hallazgos relacionados con el desarrollo con dosis de 15 mg/kg/día (dosis de menos de 1 vez la MRHD, sobre la base de comparaciones del área de superficie corporal; mg/m²).

En ratas preñadas que recibieron dosis dietéticas orales de 15, 75 y 300 mg/kg/día desde el día 15 de gestación hasta el día 21 de lactancia (destete), se observó una posible toxicidad materna con dosis de menos de 1 vez la MRHD, sobre la base de comparaciones del área de superficie corporal; mg/m².

Madres Lactantes

Se desconoce si el fenofibrato se excreta en la leche. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna y debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en niños lactantes como resultado del uso de fenofibrato, se debe decidir si se suspende la lactancia o la administración de fenofibrato, teniendo en cuenta la importancia que pueda tener el fármaco para la mujer lactante.

Uso Pediátrico

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

Uso Geriátrico

Se sabe que el fenofibrato se excreta de manera sustancial por los riñones, y el riesgo de reacciones adversas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con deterioro de la función renal. La edad no influye en la exposición al fenofibrato. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada tienen una mayor incidencia de insuficiencia renal, de modo tal que la selección de la dosis para dichos pacientes se realiza sobre la base de la función renal (consulte **FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Poblaciones Especiales, Insuficiencia Renal**). Los pacientes de edad avanzada con función renal normal no requieren modificaciones de las dosis.

REACCIONES ADVERSAS

En la siguiente tabla, se enumeran las reacciones adversas informadas por el 2% o más de los pacientes tratados con fenofibrato durante estudios de doble ciego, controlados con placebo, independientemente de la causalidad. Las reacciones adversas tuvieron como resultado la suspensión del tratamiento en el 5,0% de los pacientes tratados con fenofibrato y en el 3,0% de los pacientes tratados con placebo. Los aumentos en las pruebas de función hepática fueron las reacciones más frecuentes, y produjeron la suspensión del tratamiento con fenofibrato en el 1,6% de los pacientes en estudios de doble ciego.

SISTEMA CORPORAL	Fenofibrato* (N=439)	Placebo (N=365)
Evento Adverso		
EL CUERPO EN SU TOTALIDAD		
Dolor Abdominal	4,6%	4,4%
Dolor de Espalda	3,4%	2,5%
Dolor de Cabeza	3,2%	2,7%
Astenia	2,1%	3,0%
Síndrome Gripal	2,1%	2,7%
DIGESTIVO		
Pruebas de la Función Hepática Anómalas	7,5%**	1,4%
Diarrea	2,3%	4,1%
Náuseas	2,3%	1,9%
Estreñimiento	2,1%	1,4%
TRASTORNOS METABÓLICOS Y ALIMENTICIOS		
Aumento de SGPT	3,0%	1,6%
Aumento de la Creatina Fosfocinasa	3,0%	1,4%
Aumento de SGOT	3,4%**	0,5%
RESPIRATORIO		
Trastorno Respiratorio	6,2%	5,5%
Rinitis	2,3%	1,1%

* Dosis equivalente a 145 mg de TRICOR.

** Significativamente diferente del Placebo.

A continuación, se enumeran los eventos adversos adicionales informados durante la vigilancia posterior a la comercialización o por tres o más pacientes en estudios controlados con placebo o informados en otros estudios controlados o abiertos, independientemente de la causalidad.

El Cuerpo en su Totalidad

Lesión accidental, reacción alérgica, dolor torácico, quistes, fiebre, hernia, infección, malestar y dolor (no especificado).

Sistema Cardiovascular

Angina de pecho, arritmia, fibrilación auricular, trastorno cardiovascular, trastorno de las arterias coronarias, electrocardiograma anormal, extrasístoles, hipertensión, hipotensión, migraña, infarto de miocardio, palpitaciones, trastorno vascular periférico, flebitis, taquicardia, venas varicosas, trastorno vascular, vasodilatación, episodios tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda, émbolos pulmonares) y extrasístole ventricular.

Aparato Digestivo

Anorexia, colecistitis, coledocistitis, colitis, diarrea, úlcera duodenal, dispepsia, eructos, esofagitis, flatulencias, gastritis, gastroenteritis, trastorno gastrointestinal, aumento del apetito,

ictericia, depósitos grasos en el hígado, náuseas, pancreatitis, úlcera péptica, trastorno rectal, hemorragia rectal, trastorno dental y vómitos.

Sistema Endocrino

Diabetes mellitus.

Sistema Hemático y Linfático

Anemia, equimosis, eosinofilia, leucopenia, linfadenopatía y trombocitopenia.

Investigaciones de Laboratorio

Aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la bilirrubina, aumento del nitrógeno ureico en sangre, aumento de la creatinina sérica, aumento de gamma glutamil transpeptidasa, aumento de lactato deshidrogenasa, aumento de SGOT y SGPT.

Trastornos Metabólicos y Alimenticios

Edema, gota, hiperuricemia, hipoglucemia, edema periférico, aumento de peso y pérdida de peso.

Sistema Musculoesquelético

Artralgia, artritis, artrosis, bursitis, trastornos en las articulaciones, calambres en las piernas, mialgia, miastenia, miositis, rabdomiólisis y tenosinovitis.

Sistema Nervioso

Ansiedad o nerviosismo, depresión, mareos, sequedad en la boca, hipertonía, insomnio, disminución de la libido, neuralgia, parestesia, somnolencia y vértigo.

Sistema Respiratorio

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

Piel y Extremidades

Acné, alopecia, dermatitis de contacto, eccema, dermatitis micótica, herpes simple, herpes zóster, sarpullido maculopapular, trastornos de las uñas, reacción de fotosensibilidad, prurito, erupción, sudoración, trastorno cutáneo, úlcera cutánea y urticaria.

Sentidos Especiales

Visión anormal, ambliopía, cataratas especificada, conjuntivitis, dolor de oídos, trastornos en los ojos, otitis media y trastornos de refracción.

Sistema Urogenital

Función renal anormal, cistitis, disuria, ginecomastia, trastornos prostáticos, embarazo no deseado, frecuencia urinaria, urolitiasis y moniliasis vaginal.

SOBREDOSIS

No hay un tratamiento específico para la sobredosis de TRICOR. En el caso de que se produzca una sobredosis, se indica la atención general de apoyo del paciente, que incluya el control de los signos vitales y la observación del estado clínico. Si está indicado, se debe lograr la eliminación del fármaco no absorbido por emesis o lavado gástrico. Se deben seguir las precauciones habituales para mantener abiertas las vías respiratorias. Como el fenofibrato tiene una elevada unión a las proteínas plasmáticas, no se debe considerar la hemodiálisis.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Se debe asignar a los pacientes a una dieta con reducción de lípidos apropiada antes de recibir TRICOR, y se debe continuar esta dieta durante el tratamiento con TRICOR. Los comprimidos de TRICOR se pueden administrar sin tener en cuenta las comidas.

Para el tratamiento de pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria o hiperlipidemia mixta, la dosis inicial de TRICOR es de 145 mg por día.


Para los pacientes adultos con hipertrigliceridemia, la dosis inicial es de 48 a 145 mg por día. La dosificación se debe individualizar de acuerdo con la respuesta del paciente, y se debe ajustar si es necesario después de repetir las determinaciones lipídicas en intervalos de 4 a 8 semanas. La dosis máxima es de 145 mg por día.


El tratamiento con TRICOR se debe iniciar con una dosis de 48 mg/día en pacientes que tienen deterioro de la función renal de leve a moderado y se debe aumentar sólo después de la evaluación de los efectos en la función renal y los niveles lipídicos con esta dosis.

Los niveles lipídicos se deben controlar periódicamente y se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis de TRICOR si los niveles lipídicos disminuyen significativamente por debajo del espectro objetivo.

PRESENTACIÓN

TRICOR® (comprimidos de fenofibrato) está disponible en dos concentraciones:

comprimidos amarillos de 48 mg marcados con el logotipo  y las letras de identificación Abbo-Code "FI", disponibles en frascos de 90 (NDC 0074-6122-90).

comprimidos blancos de 145 mg, marcados con el logotipo  y las letras de identificación Abbo-Code "FO", disponibles en frascos de 90 (NDC 0074-6123-90).

Almacenamiento

Conservar a 25 °C (77 °F); se permiten variaciones de temperatura de 15 a 30 °C (59 a 86 °F) [consulte la temperatura ambiente controlada USP]. Mantenga fuera del alcance de los niños. Debe estar protegido de la humedad.

REFERENCIAS

- GOLDBERG AC, *et al.* Fenofibrato for the Treatment of Type IV and V Hyperlipoproteinemias: A Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter US Study. *Clinical Therapeutics*, 11, pp. 69-83, 1989.
- NIKKILA EA. Familiar Lipoprotein Lipase Deficiency and Related Disorders of Chylomicron Metabolism. En Stanbury J.B., *et al.* (eds.): *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 5th edition, McGraw-Hill, 1983, Chap. 30, pp. 622-642.
- BROWN WV, *et al.* Effects of Fenofibrate on Plasma Lipids: Double-Blind, Multicenter Study in Patients with Type IIA or IIB Hyperlipidemia. *Arteriosclerosis*, 6, pp. 670-678, 1986.

Fabricado para Abbott Laboratories, North Chicago, IL 60064, EE.UU. por Fournier Laboratories Ireland Limited, Angrove, Carrigtwohill Co. Cork, Irlanda
Ref.: 03-A370-R6, Revisado: Octubre de 2010

030-469009 MASTER INGLÉS
030-469011 MASTER ESPAÑOL

030-532308

