

Fenofibric Acid de Liberación Retardada Cápsulas

Únicamente bajo prescripción médica

RESUMEN DE LA INFORMACIÓN MÁS DESTACADA SOBRE LA PRESCRIPCIÓN

Este resumen no incluye toda la información necesaria para utilizar Trilipix de manera segura y eficaz. Consulte la información completa de prescripción de Trilipix. Cápsulas Trilipix® (fenofibric acid) de liberación retardada para uso oral. Aprobación inicial en los EE.UU.: 2008

INDICACIONES Y USO

Trilipix es un activador de un receptor por proliferador de peroxisoma alfa (PPAR α) que se indica:

- En combinación con una estatina para reducir el nivel de TG y aumentar el HDL-C en pacientes con dislipidemia mixta y CHD o afección de riesgo equivalente a la CHD que se encuentran en una terapia óptima con estatinas para alcanzar su objetivo de LDL-C (1.1).
- Como monoterapia, para reducir el nivel de TG en pacientes con hipertrigliceridemia grave (1.2).
- Como monoterapia, para reducir los niveles elevados de LDL-C, C Total, TG y Apo B, y para aumentar el HDL-C en pacientes con hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta (1.3).

Limitaciones de uso: No se ha establecido que haya beneficios incrementales de Trilipix respecto de la morbimortalidad cardiovascular superiores a los demostrados con la monoterapia con estatinas.

Consideraciones Generales para el Tratamiento: En un gran ensayo controlado aleatorio de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, no se comprobó que el fenofibrate en una dosis equivalente a 135 mg de Trilipix reduzca la morbimortalidad por cardiopatías coronarias.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Dislipidemia mixta: 135 mg una vez por día (2.2).
- Hipertrigliceridemia: 45 a 135 mg una vez por día (2.3).
- Pacientes con disfunción renal: 45 mg una vez por día (2.5).
- Dosis máxima: 135 mg una vez por día (2.1).
- Se puede tomar con o sin alimentos (2.1).
- Se puede tomar al mismo tiempo que la estatina (2.2).
- No se ha evaluado la coadministración con la dosis máxima de estatinas en estudios clínicos y debería evitarse, a menos que los beneficios esperados sean mayores que los riesgos (2.2).

FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIONES

Cápsulas Orales de Liberación Retardada: 45 mg y 135 mg (3).

CONTRAINDICACIONES

- Disfunción renal grave, incluidos pacientes que reciben diálisis (4, 12.3).
- Hepatopatía activa (4, 5.3).
- Enfermedad de la vesícula biliar (4, 5.4).
- Madres lactantes (4, 8.3).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Se han informado casos de miopatía y rhabdomiólisis en pacientes que reciben fenofibrate. Los riesgos de miopatía y rhabdomiólisis aumentan cuando los fibratos se coadministran con una estatina (con una tasa significativamente mayor observada para el gemfibrozil), en particular en pacientes de edad avanzada y pacientes con diabetes, insuficiencia renal o hipotiroidismo (5.1).
- Trilipix puede aumentar los niveles de las transaminasas séricas. Las pruebas hepáticas deberían controlarse periódicamente (5.3).
- Trilipix puede aumentar de manera reversible los niveles de la creatinina sérica (5.2). La función renal debería controlarse periódicamente en pacientes con insuficiencia renal (8.6).
- Trilipix aumenta la excreción de colesterol en la bilis, lo que puede provocar colelitiasis. Si se sospecha colelitiasis, se deben pedir estudios de la vesícula biliar (5.4).
- Se debe tener precaución al administrar un tratamiento concomitante con anticoagulantes orales de cumarina. Ajuste la dosis de dicho anticoagulante para mantener el tiempo de protrombina/INR en el nivel deseado de modo de evitar las complicaciones de hemorragia (5.5).

REACCIONES ADVERSAS

Los eventos adversos más comunes ($\geq 3\%$ de los pacientes que reciben Trilipix o Trilipix coadministrado con estatinas) son dolores de cabeza, dolor de espalda, nasofaringitis, náuseas, mialgia, diarrea e infección respiratoria superior (6.1).

Para comunicar SOSPECHAS DE REACCIÓN ADVERSA, póngase en contacto con Abbott Laboratories llamando al 1-800-633-9110 o con la FDA llamando al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Anticoagulante de cumarina: (7.1).
- Resinas de ácidos biliares: (7.2).
- Cyclosporine: (7.3).

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Uso geriátrico: La dosis para los pacientes de edad avanzada se debería seleccionar según la función renal (8.5).
- Insuficiencia renal: Se debería evitar el uso de Trilipix en pacientes con insuficiencia renal grave. Se debe ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (8.6).
- No se ha evaluado el uso de Trilipix en pacientes con insuficiencia hepática (8.7).

Consulte el punto 17 para conocer la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE y la Guía del Medicamento.

Revisado: 09/2010

INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE LA PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Terapia de Coadministración con Estatinas para el Tratamiento de Dislipidemia Mixta
- 1.2 Tratamiento de la Hipertrigliceridemia Grave
- 1.3 Tratamiento de la Hiperlipidemia Primaria o la Dislipidemia Mixta
- 1.4 Limitaciones de Uso Importantes
- 1.5 Consideraciones Generales para el Tratamiento

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Consideraciones Generales
- 2.2 Terapia de Coadministración con Estatinas para el Tratamiento de Dislipidemia Mixta
- 2.3 Hipertrigliceridemia Grave
- 2.4 Hiperlipidemia Primaria o Dislipidemia Mixta
- 2.5 Deterioro de la Función Renal
- 2.6 Pacientes de Edad Avanzada

3 FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Músculo Esquelético
- 5.2 Creatinina Sérica
- 5.3 Función Hepática
- 5.4 Colelitiasis
- 5.5 Anticoagulante Oral Concomitante
- 5.6 Pancreatitis
- 5.7 Reacciones de Hipersensibilidad
- 5.8 Cambios Hematológicos
- 5.9 Morbimortalidad por Cardiopatía Coronaria
- 5.10 Enfermedad Venotromboembólica

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia Obtenida en Estudios Clínicos

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Anticoagulantes Orales
- 7.2 Resinas de Ácidos Biliares
- 7.3 Cyclosporine

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.3 Madres Lactantes
- 8.4 Uso Pediátrico
- 8.5 Uso Geriátrico
- 8.6 Insuficiencia Renal
- 8.7 Insuficiencia Hepática

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de Acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Terapia de Coadministración con Estatinas
- 14.2 Hipertrigliceridemia
- 14.3 Hipercolesterolemia Primaria (Heterocigoto Familiar y No Familiar) y Dislipidemia Mixta

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE

- 17.1 Orientación al Paciente
- #### G UÍA DEL MEDICAMENTO

* Las secciones o subsecciones que se omitieron de la información completa sobre la prescripción no se encuentran enumeradas

INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE LA PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Terapia de Coadministración con Estatinas para el Tratamiento de Dislipidemia Mixta

Trilipix® (fenofibrato) se indica como un complemento de la dieta en combinación con una estatina para reducir el nivel de TG y aumentar el HDL-C en pacientes con dislipidemia mixta y CHD o afección de riesgo equivalente a la CHD que se encuentran en una terapia óptima con estatinas para alcanzar su objetivo de LDL-C.

Los riesgos equivalentes a la CHD incluyen:

- Otras formas clínicas de enfermedad aterosclerótica (enfermedad arterial periférica, aneurisma aórtico abdominal y enfermedad de las arterias carótidas sintomática);
- Diabetes;
- Diversos factores de riesgo que confieren un riesgo de 10 años para la CHD > 20%

1.2 Tratamiento de la Hipertrigliceridemia Grave

Trilipix se indica como terapia complementaria de la dieta para reducir el nivel de TG en pacientes con hipertrigliceridemia grave. La mejora del control glucémico en pacientes diabéticos que presentan quilomicronemia en ayuno generalmente evita 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 Trilipix en la reducción de este riesgo.

1.3 Tratamiento de la Hiperlipidemia Primaria o la Dislipidemia Mixta

Trilipix se indica como terapia complementaria de la dieta para reducir los niveles elevados de LDL-C, C Total, TG y Apo B, y para aumentar el HDL-C en pacientes con hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta.

1.4 Limitaciones de Uso Importantes

No se han demostrado beneficios incrementales de Trilipix respecto de la morbimortalidad cardiovascular superiores a los demostrados con la monoterapia con estatinas.

1.5 Consideraciones Generales para el Tratamiento

En un gran ensayo controlado aleatorio de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, no se comprobó que el fenofibrato en una dosis equivalente a 135 mg de Trilipix reduzca la morbimortalidad por cardiopatías coronarias.

Se deberían realizar estudios de laboratorio para determinar si los niveles lipídicos son anormales antes de comenzar la terapia con Trilipix.

Se debería hacer todo lo posible para controlar los lípidos séricos con métodos no farmacológicos, entre ellos, dieta apropiada, ejercicio, pérdida de peso en pacientes obesos y control de cualquier problema médico, como diabetes mellitus e hipotiroidismo, que pueda contribuir a las anomalías lipídicas. Si es posible, se deberían suspender o cambiar los medicamentos que se sepan exacerban la hipertrigliceridemia (betabloqueantes, tiazidas, estrógenos) y se debería abordar el consumo excesivo de alcohol antes de considerar una farmacoterapia para reducir los triglicéridos. Si se toma la decisión de usar fármacos que alteran los lípidos, el paciente debería saber que esto no reduce la importancia de seguir una dieta.

La farmacoterapia no está indicada en pacientes que tienen elevaciones de quilomicrones y triglicéridos plasmáticos, pero que tienen niveles normales de VLDL.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Consideraciones Generales

Antes de recibir Trilipix como monoterapia o coadministrado con una estatina, los pacientes deberían seguir una dieta de reducción de lípidos apropiada [consulte DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN (2.2, 2.3 y 2.4)] y deben continuar esta dieta durante el tratamiento. Las cápsulas de liberación retardada de Trilipix pueden tomarse con o sin alimentos. Los lípidos séricos se deberían controlar periódicamente. La dosis máxima es de 135 mg una vez por día.

2.2 Terapia de Coadministración con Estatinas para el Tratamiento de Dislipidemia Mixta

Se puede coadministrar Trilipix 135 mg con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina) en pacientes con dislipidemia mixta. Para mayor comodidad, la dosis diaria de Trilipix puede tomarse en el mismo momento que la estatina, de acuerdo con las recomendaciones de dosis de cada medicamento. No se ha evaluado la coadministración con la dosis máxima de estatinas en estudios clínicos y deberían evitarse, a menos que los beneficios esperados sean mayores que los riesgos.

2.3 Hipertrigliceridemia Grave

La dosis inicial de Trilipix es de 45 a 135 mg una vez por día. La dosificación se debería individualizar de acuerdo con la respuesta del paciente y se debería ajustar si es necesario después de repetir las determinaciones lipídicas en intervalos de 4 a 8 semanas. La dosis máxima es de 135 mg una vez por día.

2.4 Hiperlipidemia Primaria o Dislipidemia Mixta

La dosis de Trilipix es de 135 mg una vez por día.

2.5 Deterioro de la Función Renal

El tratamiento con Trilipix debería iniciarse con una dosis de 45 mg una vez por día en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada y se debe aumentar solo después de la evaluación de los efectos en la función renal y los niveles lipídicos con esta dosis. Se debería evitar el uso de Trilipix en pacientes con un deterioro grave de la función renal.

2.6 Pacientes de Edad Avanzada

La dosis para los pacientes de edad avanzada se debería seleccionar según la función renal [consulte USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS (8.5)].

3 FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIONES

- Cápsulas de 45 mg de colina fenofibrato de liberación retardada, con una tapa marrón rojiza marcada con el logotipo de Abbott "A" en tinta blanca y un cuerpo amarillo marcado con el número "45" en tinta negra.
- Cápsulas de 135 mg de colina fenofibrato de liberación retardada, con una tapa azul marcada con el logotipo de Abbott "A" en tinta blanca y un cuerpo amarillo marcado con el número "135" en tinta negra.

4 CONTRAINDICACIONES

Trilipix está contraindicado en:

- pacientes con insuficiencia renal grave, incluidos los que reciben diálisis.
- pacientes con hepatopatía activa, incluidos aquellos con cirrosis biliar primaria y anomalías idiopáticas persistentes en la función hepática.
- pacientes con enfermedad de la vesícula biliar preexistente.
- madres lactantes.
- pacientes con hipersensibilidad al fenofibrato, al colina fenofibrato o al fenofibrato [consulte ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES (5.7)].

Cuando se coadministra Trilipix con una estatina, consulte la sección *Contraindicaciones* de la etiqueta de la estatina respectiva.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Músculo Esquelético

Los fibratos y la monoterapia con estatinas aumentan el riesgo de miositis o miopatía y se han asociado a rabdomiólisis. Los datos de estudios observacionales sugieren que el riesgo de rabdomiólisis aumenta cuando los fibratos se coadministran con una estatina (con una tasa significativamente mayor observada para el gemfibrozil). En la etiqueta de la estatina respectiva, consulte las interacciones farmacológicas importantes que aumentan los niveles de las estatinas y que pueden incrementar este riesgo. El riesgo de toxicidad muscular grave parece incrementarse en pacientes de edad avanzada y en pacientes con diabetes, insuficiencia renal o hipotiroidismo.

Se informaron casos de mialgia en el 3,3% de los pacientes tratados con monoterapia con Trilipix y en el 3,1% al 3,5% de los pacientes tratados con Trilipix coadministrado con estatinas, en comparación con el 4,7% al 6,1% de los pacientes tratados con monoterapia con estatinas. No se registraron aumentos en la creatina fosfoquinasa (CPK) a > 5 veces del límite superior normal en pacientes tratados con monoterapia con Trilipix y en el 0,2% al 1,2% de los pacientes tratados con Trilipix coadministrado con estatinas, en comparación con el 0,4% al 1,3% de los pacientes tratados con monoterapia con estatinas.

Se debería considerar la miopatía en cualquier paciente con mialgias difusas, sensibilidad o debilidad muscular o elevaciones marcadas de los niveles de CPK. Los pacientes deberían informar de inmediato la presencia de síntomas idiópatócos, como dolor, sensibilidad o debilidad musculares, especialmente si están acompañados de malestar o fiebre. Se deberían evaluar los niveles de CPK en pacientes que informan estos síntomas y se debería suspender la terapia con Trilipix y estatinas si se registran niveles de CPK marcadamente elevados o si se diagnostica miopatía o miositis.

5.2 Creatinina Sérica

Se han informado elevaciones reversibles en la creatinina sérica en pacientes que reciben Trilipix como monoterapia o coadministrado con estatinas, así como en pacientes que reciben fenofibrato. En los análisis combinados de tres estudios con control, de doble ciego de Trilipix administrado como monoterapia o en combinación con estatinas, se registraron aumentos en la creatinina a > 2 mg/dL en el 0,8% de los pacientes tratados con monoterapia con Trilipix y en el 1,1% al 1,3% de los pacientes tratados con Trilipix coadministrado con estatinas, en comparación con el 0% al 0,4% de los pacientes tratados con monoterapia con estatinas. Las elevaciones en la creatinina sérica fueron generalmente estables con el transcurso del tiempo y no hubo evidencia de aumentos continuados en la creatinina sérica con la terapia a largo plazo; tendieron a normalizarse a los niveles basales tras la suspensión del tratamiento. Se desconoce la importancia clínica de estas observaciones. Se recomienda controlar la función renal en los pacientes con insuficiencia renal que toman Trilipix. Debería considerarse el control renal en pacientes con riesgo de insuficiencia renal, tales como pacientes de edad avanzada o con diabetes.

5.3 Función Hepática

La dosis de 135 mg de Trilipix administrada una vez por día como monoterapia o coadministrado con dosis de bajas a moderadas de estatinas se ha asociado con aumentos en las transaminasas séricas (AST [SGOT] o ALT [SGPT]). En un análisis combinado de tres estudios con control de doble ciego de Trilipix administrado como monoterapia o en combinación con estatinas, se registraron aumentos en ALT y AST a > 3 veces el límite superior normal en dos ocasiones consecutivas en el 1,9% y el 0,2%, respectivamente, de los pacientes que recibieron monoterapia con Trilipix y en el 1,3% y el 0,4%, respectivamente, de los pacientes que recibieron Trilipix coadministrado con estatinas. No se registraron aumentos en ALT y AST a > 3 veces el límite superior normal en los pacientes que recibieron la monoterapia con estatinas con dosis de bajas a moderadas. Se registraron aumentos en ALT y AST a > 3 veces el límite superior normal en el 0,8% y el 0,4%, respectivamente, de los pacientes que recibieron la monoterapia con estatinas a dosis altas. En un estudio a largo plazo de Trilipix coadministrado con estatinas durante un máximo de 52 semanas, se registraron aumentos en ALT y AST a > 3 veces el límite superior normal en dos ocasiones consecutivas en el 1,2% y el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Cuando se realizó el seguimiento de las determinaciones de las transaminasas después de la suspensión del tratamiento o durante la continuación del tratamiento, generalmente se observó que volvían a los límites normales. Los aumentos en ALT o AST no estaban acompañados de aumentos en la bilirrubina o de aumentos clínicamente importantes en la fosfatasa alcalina.

En un análisis combinado de 10 ensayos controlados con placebo de fenofibrate, los aumentos en ALT a > 3 veces el límite superior normal se registraron en el 5,3% de los pacientes que recibieron fenofibrate comparado con el 1,1% de los pacientes tratados con placebo. La incidencia de los aumentos en las transaminasas observados con la terapia con fenofibrate parece estar relacionada con la dosis. En un estudio de 8 semanas de determinación de dosis de fenofibrate en hipertrigliceridemia, la incidencia de elevaciones en ALT o AST ≥ 3 veces el límite superior normal fue del 13% en pacientes que recibieron dosis equivalentes a 90 mg a 135 mg de Trilipix una vez por día y fue del 0% en los pacientes que recibieron dosis equivalentes a 45 mg de Trilipix una vez por día o menos, o placebo. Se ha informado la aparición de hepatitis hepatocelular, crónica activa y colestática asociadas a la terapia con fenofibrate 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 debería realizar un control periódico de la función hepática, incluida la ALT (SGPT) sérica durante la terapia con Trilipix y se debe suspender la terapia si los niveles de enzimas se mantienen a un nivel 3 veces mayor al límite superior normal.

5.4 Colelitiasis

Trilipix, como el fenofibrate, el clofibrate y el gemfibrozil, puede aumentar la excreción de colesterol en la bilis, lo que puede provocar colelitiasis. Si se sospecha la presencia de colelitiasis, se deben indicar estudios de la vesícula biliar. Se debería suspender la terapia con Trilipix si se encuentran cálculos biliares.

5.5 Anticoagulante Oral Concomitante

Se debería tener precaución cuando se administra Trilipix junto con anticoagulantes orales de cumarina. Trilipix puede potenciar los efectos anticoagulantes de estos agentes, lo que puede provocar la prolongación del tiempo de protrombina/INR. Se recomiendan el control frecuente del tiempo de protrombina/INR y el ajuste de la dosis del anticoagulante oral hasta que se establezcan estos valores, a fin de evitar complicaciones de hemorragia.

5.6 Pancreatitis

Se han informado casos de pancreatitis en pacientes que reciben fármacos de la clase de fibratos, incluido Trilipix. 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 tracto biliar común.

5.7 Reacciones de Hipersensibilidad

Se han registrado con muy poca frecuencia reacciones de hipersensibilidad aguda, entre ellas, sarpullidos intensos, que requirieron la hospitalización del paciente y el tratamiento con esteroides durante el tratamiento con fenofibrate, e incluyeron informes espontáneos poco frecuentes del síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

5.8 Cambios Hematológicos

Se han observado disminuciones de leves a moderadas de hemoglobina, hematocrito y glóbulos blancos en pacientes después de iniciar la terapia con Trilipix y fenofibrate. Se han recibido informes espontáneos de casos sumamente excepcionales de trombocitopenia y agranulocitosis con la terapia con fenofibrate.

5.9 Morbimortalidad por Cardiopatía Coronaria

No se ha establecido el efecto de Trilipix en la morbimortalidad por cardiopatías coronarias y en la mortalidad no cardiovascular. Debido a las similitudes entre Trilipix y el fenofibrate, el clofibrate y el gemfibrozil, los resultados en los siguientes estudios clínicos grandes aleatorizados, controlados con placebo con estos fármacos de fibrato se pueden aplicar también a Trilipix.

El ensayo de Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (Intervención con fenofibrate y reducción de eventos en la diabetes, FIELD) fue un estudio de 5 años, aleatorizado, controlado con placebo, de 9795 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con fenofibrate. El fenofibrate demostró una reducción relativa no significativa del 11% en el criterio de valoración principal de episodios de cardiopatías coronarias (cociente de riesgos instantáneos [HR] 0,89, intervalo de confianza [IC] del 95% 0,75-1,05, $p=0,16$) y una reducción significativa del 11% en el criterio de valoración 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 cardiopatías coronarias, respectivamente, con fenofibrate 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 clofibrate, no hubo diferencias en la mortalidad observada entre el grupo de clofibrate 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%).

En un estudio realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se trató a 5000 pacientes sin arteriopatía coronaria conocida con placebo o clofibrate 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 clofibrate 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 clofibrate que se estudiaron en el Coronary Drug Project.

El estudio Helsinki Heart Study (Estudio del corazón de Helsinki) fue un estudio grande (N=4081) de hombres de mediana edad sin antecedentes de arteriopatías coronarias. 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 OMS (RR=1,29). Un componente de prevención secundario del Helsinki Heart Study inscribió a hombres de mediana edad excluidos del estudio de prevención primaria por tener sospecha o diagnóstico de cardiopatías coronarias. 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).

5.10 Enfermedad Venotromboembólica

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

En el Coronary Drug Project (Proyecto sobre fármacos coronarios), una mayor proporción del grupo de clofibrate experimentó émbolos pulmonares (PE) o tromboflebitis fatal o no mortal definitiva o presunta que el grupo de placebo (5,2% vs. 3,3% a cinco años; $p < 0,01$).

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia Obtenida en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, las tasas de eventos adversos que se observan en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco.

Trilipix® (fenofibric acid)

Monoterapia

En la tabla 1, se enumeran los eventos adversos emergentes del tratamiento informados por el 3% o más de los pacientes tratados con Trilipix durante los ensayos controlados aleatorios.

Terapia de Coadministración con Estatinas (Ensayos Controlados de Doble Ciego)

En la tabla 1, se enumeran los eventos adversos emergentes del tratamiento informados por el 3% o más de los pacientes tratados con Trilipix coadministrado con estatinas durante los ensayos controlados aleatorios.

Tabla 1. Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento Informados por ≥3% de Pacientes Tratados con Trilipix o con Trilipix Coadministrado con una Estatina Durante los Ensayos Controlados de Doble Ciego [Número (%)]

Evento adverso	Trilipix (N = 490)	Dosis baja de estatinas (N=493)	Trilipix + Dosis Baja De Estatinas (N=490)	Dosis moderada de estatinas (N=491)	Trilipix + Dosis Moderada de Estatinas (N=489)	Altas Dosis de Estatinas (N=245)
Trastornos Gastrointestinales						
Estreñimiento	16 (3,3)	11 (2,2)	16 (3,3)	13 (2,6)	15 (3,1)	6 (2,4)
Diarrea	19 (3,9)	16 (3,2)	15 (3,1)	24 (4,9)	18 (3,7)	17 (6,9)
Dispepsia	18 (3,7)	13 (2,6)	13 (2,7)	17 (3,5)	23 (4,7)	6 (2,4)
Náuseas	21 (4,3)	18 (3,7)	17 (3,5)	22 (4,5)	27 (5,5)	10 (4,1)
Trastornos Generales y Afecciones en el Sitio de Administración						
Fatiga	10 (2,0)	13 (2,6)	13 (2,7)	13 (2,6)	16 (3,3)	5 (2,0)
Dolor	17 (3,5)	9 (1,8)	16 (3,3)	8 (1,6)	7 (1,4)	8 (3,3)
Infecciones e Infestaciones						
Nasofaringitis	17 (3,5)	29 (5,9)	23 (4,7)	16 (3,3)	21 (4,3)	9 (3,7)
Sinusitis	16 (3,3)	4 (0,8)	14 (2,9)	8 (1,6)	17 (3,5)	4 (1,6)
Infección Respiratoria Superior	26 (5,3)	13 (2,6)	18 (3,7)	23 (4,7)	23 (4,7)	7 (2,9)
Investigaciones						
Aumento de ALT	6 (1,2)	2 (0,4)	15 (3,1)	2 (0,4)	12 (2,5)	4 (1,6)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo						
Artralgia	19 (3,9)	22 (4,5)	21 (4,3)	21 (4,3)	17 (3,5)	12 (4,9)
Dolor de espalda	31 (6,3)	31 (6,3)	30 (6,1)	32 (6,5)	20 (4,1)	8 (3,3)
Espasmos Musculares	8 (1,6)	18 (3,7)	12 (2,4)	24 (4,9)	15 (3,1)	6 (2,4)
Mialgia	16 (3,3)	24 (4,9)	17 (3,5)	23 (4,7)	15 (3,1)	15 (6,1)
Dolor en las Extremidades	22 (4,5)	24 (4,9)	14 (2,9)	21 (4,3)	13 (2,7)	9 (3,7)
Trastornos del Sistema Nervioso						
Mareos	20 (4,1)	8 (1,6)	19 (3,9)	11 (2,2)	16 (3,3)	2 (0,8)
Dolor de cabeza	62 (12,7)	64 (13,0)	64 (13,1)	82 (16,7)	58 (11,9)	32 (13,1)

Dosis baja de estatina = rosuvastatin 10 mg, simvastatin 20 mg o atorvastatin 20 mg

Dosis moderada de estatina = rosuvastatin 20 mg, simvastatin 40 mg o atorvastatin 40 mg

Altas dosis de estatina = rosuvastatin 40 mg, simvastatin 80 mg o atorvastatin 80 mg

Terapia de Coadministración con Estatinas (Exposición a Largo Plazo durante un Máximo de 64 Semanas)

Los pacientes que completaron con éxito cualquiera de los tres estudios con control, de doble ciego reunieron las condiciones para participar en un estudio de extensión a largo plazo de 52 semanas en el que recibieron Trilipix coadministrado con la dosis moderada de estatina. Un total de 2201 pacientes recibieron por lo menos una dosis de Trilipix® (fenofibrato) coadministrado con una estatina en el estudio con control de doble ciego o en el estudio de extensión a largo plazo de hasta un total de 64 semanas de tratamiento. A continuación, se detallan los eventos adversos emergentes del tratamiento (no enumeradas en la tabla 1 anterior) informados por el 3% o más de los pacientes que recibieron Trilipix coadministrado con una estatina en los estudios controlados de doble ciego o en el estudio de extensión a largo plazo.

Infecciones e Infestaciones

Bronquitis, gripe e infección urinaria.

Investigaciones

Aumentos de AST, CPK en sangre y enzimas hepáticas.

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo

Dolor musculoesquelético.

Trastornos Psiquiátricos

Insomnio.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Tos y dolor faringolaríngeo.

Trastornos Vasculares

Hipertensión.

Fenofibrato

El fenofibrato es el metabolito activo del fenofibrato. En la tabla 2, se enumeran los eventos adversos informados por el 2% o más de los pacientes tratados con fenofibrato y mayores que el grupo de placebo durante los ensayos de doble ciego controlados con placebo. Los eventos adversos provocaron 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 los eventos más frecuentes y produjeron la suspensión del tratamiento con fenofibrato en el 1,6% de los pacientes en estudios de doble ciego.

Tabla 2. Eventos Adversos Informados por el 2% o Más de los Pacientes Tratados con Fenofibrato y Mayores que el Grupo de Placebo durante los Ensayos de Doble Ciego, Controlados con Placebo

SISTEMA CORPORAL Evento Adverso	Fenofibrato* (N=439)	Placebo (N = 365)
EL CUERPO EN GENERAL		
Dolor Abdominal	4,6%	4,4%
Dolor de Espalda	3,4%	2,5%
Dolor de Cabeza	3,2%	2,7%
DIGESTIVO		
Náuseas	2,3%	1,9%
Estreñimiento	2,1%	1,4%
INVESTIGACIONES		
Pruebas Hepáticas Anormales	7,5%	1,4%
Aumento de AST	3,4%	0,5%
Aumento de ALT	3,0%	1,6%
Aumento de la Creatinina Fosfoquinasa	3,0%	1,4%
RESPIRATORIO		
Trastorno Respiratorio	6,2%	5,5%
Rinitis	2,3%	1,1%

* Dosis equivalentes a 135 mg de Trilipix

Se determinaron los siguientes eventos adversos durante el uso de fenofibrato después de su aprobación: mialgia, rabdomiólisis, aumento de la creatinina fosfoquinasa, pancreatitis, aumento de la alanina aminotransaminasa, aumentos de la aspartato aminotransaminasa, insuficiencia renal, espasmos musculares, insuficiencia renal aguda, hepatitis, cirrosis, náuseas, dolor abdominal, anemia, dolor de cabeza, artralgia y astenia. Dado que estos eventos fueron informados de manera voluntaria y que se trata de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible calcular la frecuencia de estos eventos con precisión ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Anticoagulantes Orales

Se debería tener precaución cuando se administran anticoagulantes orales de cumarina junto con Trilipix [consulte ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (5.5)].

7.2 Resinas de Ácidos Biliares

Como las resinas de los ácidos biliares se pueden unir a otros fármacos que se administran en forma concomitante, los pacientes deberían recibir Trilipix por lo menos 1 hora antes o de 4 a 6 horas después de una resina de ácidos biliares para evitar que se impida su absorción.

7.3 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 los fármacos de la clase de los fibratos, entre ellos Trilipix, existe el riesgo de que una interacción produzca deterioro de la función renal. Se deberían considerar cuidadosamente los beneficios y los riesgos de usar Trilipix con inmunosupresores y otros agentes potencialmente nefrotóxicos y se debe emplear la dosis efectiva mínima.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Categoría de Embarazo: C

No se ha establecido la seguridad de Trilipix en mujeres embarazadas. No existen estudios adecuados y bien controlados de Trilipix en mujeres embarazadas. Trilipix debería utilizarse durante el embarazo solo si el beneficio posible justifica el riesgo posible para el feto.

Cuando se administra Trilipix con una estatina a una mujer con capacidad de concebir, consulte la categoría de embarazo y la etiqueta del producto para la estatina [consulte Precauciones, Embarazo]. Todas las estatinas están contraindicadas en las mujeres embarazadas.

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 hallazgos relacionados con el desarrollo con dosis de 14 mg/kg/día (menos de 1 vez la dosis máxima recomendada en seres humanos [MRHD], sobre la base de comparaciones del área de superficie corporal; mg/m²). Se observó evidencia de toxicidad materna en múltiplos 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 se observaron 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.

8.3 Madres Lactantes

Trilipix no se debería utilizar en madres lactantes. Se debería decidir si se suspenderá la lactancia o el fármaco.

8.4 Uso Pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de la monoterapia con Trilipix o su coadministración con una estatina en pacientes pediátricos.

8.5 Uso Geriátrico

Trilipix se excreta de manera sustancial por los riñones en forma de fenofibrato y fenofibrato glucuronido, y el riesgo de reacciones adversas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con deterioro de la función renal. Dado que los pacientes de edad avanzada tienen una mayor incidencia de insuficiencia renal, la selección de la dosis para dichos pacientes debería realizarse según la función renal [consulte FARMACOLOGÍA CLÍNICA (12.3)]. Considere la posibilidad de controlar la función renal en los pacientes de edad avanzada que toman Trilipix.

8.6 Insuficiencia Renal

Se debería evitar el uso de Trilipix en pacientes con insuficiencia renal grave. Se debe reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada [consulte FARMACOLOGÍA CLÍNICA (12.3) y DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN (2.5)]. Se recomienda controlar la función renal en los pacientes con insuficiencia renal.

8.7 Insuficiencia Hepática

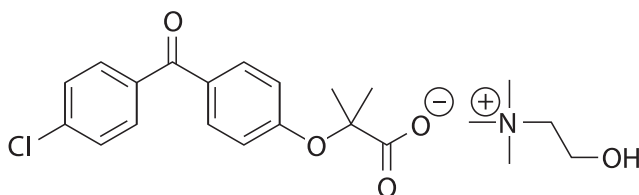
No se ha evaluado el uso de Trilipix en sujetos con insuficiencia hepática [consulte CONTRAINDICACIONES (4) y FARMACOLOGÍA CLÍNICA (12.3)].

10 SOBREDOSIS

No hay un tratamiento específico para la sobredosis con Trilipix. 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 debería lograr la eliminación del fármaco no absorbido por emesis o lavado gástrico. Se deberían seguir las precauciones habituales para mantener abiertas las vías respiratorias. Como Trilipix tiene una elevada unión a las proteínas plasmáticas, no se debería considerar la hemodiálisis.

11 DESCRIPCIÓN

Trilipix® (fenofibrato) es un agente regulador de lípidos disponible en forma de cápsulas de liberación retardada para administración oral. Cada cápsula de liberación retardada contiene colina fenofibrato, equivalente a 45 mg o 135 mg de fenofibrato. El nombre químico del colina fenofibrato es 2-hidrox-N,N,N-trimetil, 2-[4-(4-clorobenzil)fenoxi]-2-metilpropanoato de etanaminio (1:1) con la siguiente fórmula estructural:



La fórmula empírica es C₂₂H₂₈ClNO₅ y el peso molecular es de 421.91. El colina fenofibrato es soluble libremente en agua. El punto de fusión es aproximadamente 210 °C. El colina fenofibrato es un polvo de blanco a amarillo, que es estable en condiciones normales.

Cada cápsula de liberación retardada contiene minicomprimidos con recubrimiento entérico compuestos de colina fenofibrato y los siguientes ingredientes inactivos: hipromelosa, povidona, agua, celulosa de hidroxipropilo, dióxido de silicio coloidal, estearilfumarato de sodio, copolímero de ácido metacrílico, talco, trietilcitrato. La cubierta de la cápsula de 45 mg contiene los siguientes ingredientes inactivos: gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro negro y óxido de hierro rojo. La cubierta de la cápsula de 135 mg contiene los siguientes ingredientes inactivos: gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo y FD&C azul N.º 2.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

El grupo activo de Trilipix es el fenofibrato. Se han estudiado ampliamente los efectos farmacológicos del fenofibrato en animales y seres humanos mediante la administración oral de fenofibrato.

Los efectos de modificación de lípidos del fenofibrato 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 (PPARα). A través de este mecanismo, el fenofibrato aumenta la lipólisis y la

eliminación de partículas ricas en triglicéridos del plasma, activando la lipoproteína lipasa y reduciendo la producción de Apo CIII (un inhibidor de la actividad de la lipoproteína lipasa).

La disminución resultante de TG 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 PPARα también induce un aumento en la síntesis de HDL-C y Apo AI y AII.

12.2 Farmacodinámica

Los niveles elevados de Colesterol total, LDL-C y Apo B, y los niveles bajos de HDL-C y su complejo de transporte, Apo AI y Apo AII son factores de riesgo de aterosclerosis humana. Los estudios epidemiológicos han establecido que la morbimortalidad cardiovascular varía en relación directa con los niveles de C total, LDL-C y TG, y en forma inversa al nivel de HDL-C. No se ha determinado el efecto independiente de aumentar el HDL-C o de disminuir los TG en el riesgo de morbimortalidad cardiovascular.

12.3 Farmacocinética

Trilipix contiene fenofibrato, que es el único grupo farmacológicamente activo en circulación en el plasma después de la administración oral de Trilipix. El fenofibrato también es el grupo farmacológicamente activo en circulación en el plasma después de la administración oral de fenofibrato, el éster del fenofibrato.

Las concentraciones plasmáticas del fenofibrato después de la administración de una cápsula de 135 mg de Trilipix de liberación retardada son equivalentes a aquellas después de la administración de una cápsula de 200 mg de fenofibrato micronizado con alimentos.

Absorción

El fenofibrato se absorbe bien en el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad absoluta del fenofibrato es aproximadamente del 81%.

Los niveles plasmáticos pico del fenofibrato se presentan dentro de un período de 4 a 5 horas después de la administración de una dosis única de Trilipix en ayunas.

La exposición al fenofibrato en el plasma, según lo medido mediante la C_{max} y el AUC, no es significativamente diferente cuando se administra una dosis única de 135 mg de Trilipix en ayunas o con alimentos.

Distribución

Después de la administración de dosis múltiples de Trilipix, los niveles del fenofibrato alcanzan un estado estable dentro de un período de 8 días. Las concentraciones plasmáticas del fenofibrato en estado estable son aproximadamente un poco más del doble de las observadas después de una dosis única. La unión a proteínas séricas es aproximadamente del 99% en sujetos normales y en pacientes dislipidémicos.

Metabolismo

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

Los datos de metabolismo *in vivo* después de la administración de fenofibrato indican que el fenofibrato no experimenta un metabolismo oxidativo (por ej., citocromo P450) de manera significativa.

Excreción

Después de la absorción, Trilipix se excreta principalmente con la orina en forma de fenofibrato y fenofibrato glucuronido.

El fenofibrato se elimina con una vida media de aproximadamente 20 horas, lo que permite la administración de Trilipix una vez al día.

Poblaciones Específicas

Uso Geriátrico

En cinco voluntarios de edad avanzada, de 77 a 87 años de edad, el aclaramiento oral del fenofibrato después de una dosis oral única de fenofibrato fue de 1.2 l/h, comparado con 1.1 l/h en adultos jóvenes. Esto indica que se puede utilizar una dosis equivalente de Trilipix en pacientes de edad avanzada con función renal normal, sin aumentar la acumulación del fármaco o de sus metabolitos [consulte USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS (8.5)].

Pacientes Pediátricos

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

Sexo

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

Raza

No se ha estudiado la influencia de la raza en la farmacocinética de Trilipix.

Insuficiencia Renal

Se evaluó la farmacocinética del fenofibrato en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave. Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina [CrCl] <30 ml/min) presentaron un aumento 2,7 veces mayor en la exposición al fenofibrato y un aumento en la acumulación de fenofibrato 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 vida media del fenofibrato comparado con la de sujetos sanos. Sobre la base de estos resultados, se debería evitar el uso de Trilipix en pacientes que tienen insuficiencia renal grave y se requiere una reducción de la dosis en pacientes que tienen 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 fenofibrato no es un inhibidor de las isoformas del citocromo (CYP) P450 CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 o CYP1A2. Es un inhibidor débil de CYP2C8, CYP2C19 y CYP2A6, y un inhibidor de leve a moderado de CYP2C9 en concentraciones terapéuticas.

Al comparar la exposición a atorvastatina cuando la atorvastatina (80 mg una vez al día durante 10 días) se administra junto con el fenofibrato (Trilipix 135 mg una vez al día durante 10 días) y ezetimibe (10 mg una vez al día durante 10 días) con la atorvastatina administrada junto con ezetimibe sola (ezetimibe 10 mg una vez al día y atorvastatina 80 mg una vez al día durante 10 días): La C_{max} disminuyó un 1% para atorvastatina y orhidroxiorvastatina y aumentó un 2% para parahidroxiorvastatina. El AUC disminuyó un 6% y un 9% para atorvastatina y orhidroxiorvastatina respectivamente y no cambió para parahidroxiorvastatina.

Al comparar la exposición a atorvastatina cuando la atorvastatina (10 mg una vez al día durante 10 días) se administra junto con el fenofibrato (Trilipix 135 mg una vez al día durante 10 días) y atorvastatina (80 mg una vez al día durante 10 días) con ezetimibe administrada junto con atorvastatina sola (ezetimibe 10 mg una vez al día y atorvastatina 80 mg una vez al día durante 10 días): La C_{max} disminuyó un 26% y 7% de la ezetimibe total y libre respectivamente. La AUC disminuyó un 27% y 12% de la ezetimibe total y libre respectivamente.

En la tabla 3, se describen los efectos de los fármacos coadministrados en la exposición sistémica al fenofibrato. En la tabla 4, se describen los efectos del fenofibrato en la exposición sistémica a otros fármacos.

Tabla 3. Efectos de Fármacos Coadministrados en la Exposición Sistémica al Fenofibrato Debido a la Administración de Trilipix o de Fenofibrato

Fármaco coadministrado	Régimen de dosis del fármaco coadministrado	Régimen de dosis de Trilipix o Fenofibrato	Cambios en la exposición al Fenofibrato	
			AUC	C_{max}
<i>Agentes de reducción de lípidos</i>				
Rosuvastatin	40 mg QD durante 10 días	Trilipix 135 mg QD durante 10 días	↓2%	↓2%
Atorvastatin	20 mg QD durante 10 días	Fenofibrato 160 mg ¹ QD durante 10 días	↓2%	↓4%
Atorvastatin + ezetimibe	Atorvastatin, 80 mg QD y ezetimibe, 10 mg QD durante 10 días	Trilipix 135 mg QD durante 10 días	↑5%	↑5%
Pravastatin	40 mg como dosis única	Fenofibrato 3 x 67 mg ² como dosis única	↓1%	↓2%
Fluvastatin	40 mg como dosis única	Fenofibrato 160 mg ¹ como dosis única	↓2%	↓10%

(continuación)

Tabla 3. continuación

Fármaco coadministrado	Régimen de dosis del fármaco coadministrado	Régimen de dosis de Trilipix o Fenofibrato	Cambios en la exposición al Fenofibrato	
			AUC	C_{max}
<i>Agentes de reducción de lípidos</i>				
Simvastatin	80 mg QD durante 7 días	Fenofibrato 160 mg ¹ QD durante 7 días	↓5%	↓11%
<i>Agentes antidiabéticos</i>				
Glimepiride	1 mg como dosis única	Fenofibrato 145 mg ¹ QD durante 10 días	↑1%	↓1%
Metformin	850 mg TID durante 10 días	Fenofibrato 54 mg ¹ TID durante 10 días	↓9%	↓6%
Rosiglitazone	8 mg QD durante 5 días	Fenofibrato 145 mg ¹ QD durante 14 días	↑10%	↑3%
<i>Agentes gastrointestinales</i>				
Omeprazol	40 mg QD durante 5 días	Trilipix 135 mg como dosis única en ayunas	↑6%	↑17%
Omeprazol	40 mg QD durante 5 días	Trilipix 135 mg como dosis única con alimentos	↑4%	↓2%

¹ Comprimido TriCor (fenofibrato) de administración oral

² Cápsula micronizada TriCor (fenofibrato) de administración oral

Tabla 4. Efectos de la Coadministración de Trilipix o Fenofibrato en la Exposición Sistémica a Otros Fármacos

Régimen de dosis de Trilipix o Fenofibrato	Régimen de dosis del fármaco coadministrado	Cambios en la exposición del fármaco coadministrado		
		Analito	AUC	C_{max}
<i>Agentes de reducción de lípidos</i>				
Trilipix 135 mg QD durante 10 días	Rosuvastatin, 40 mg QD durante 10 días	Rosuvastatin	↑6%	↑20%
Fenofibrato 160 mg ¹ QD durante 10 días	Atorvastatin, 20 mg QD durante 10 días	Atorvastatin	↓17%	0%
Fenofibrato 3 x 67 mg ² como dosis única	Pravastatin, 40 mg como dosis única	Pravastatin	↑13%	↑13%
		3 α Hydroxyliso-pravastatin	↑26%	↑29%
Fenofibrato 160 mg ¹ como dosis única	Fluvastatin, 40 mg como dosis única	(+) -3R, 5S-Fluvastatin	↑15%	↑16%
Fenofibrato 160 mg ¹ QD durante 7 días	Simvastatin, 80 mg QD durante 7 días	Simvastatin acid	↓36%	↓11%
		Simvastatin	↓11%	↓17%
		Inhibidores HMG-CoA activos	↓12%	↓1%
		Inhibidores HMG-CoA totales	↓8%	↓10%
<i>Agentes antidiabéticos</i>				
Fenofibrato 145 mg ¹ QD durante 10 días	Glimepiride, 1 mg como dosis única	Glimepiride	↑35%	↑18%
Fenofibrato 54 mg ¹ TID durante 10 días	Metformin, 850 mg TID durante 10 días	Metformin	↑3%	↑6%
Fenofibrato 145 mg ¹ QD durante 14 días	Rosiglitazone, 8 mg QD durante 5 días	Rosiglitazone	↑6%	↓1%

¹ Comprimido TriCor (fenofibrato) de administración oral

² Cápsula micronizada TriCor (fenofibrato) de administración oral

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad

Trilipix® (fenofibrato)

No se han realizado estudios de carcinogenicidad y fertilidad con choline fenofibrato o fenofibrato. Sin embargo, como el fenofibrato se convierte rápidamente en sus metabolitos activos, fenofibrato, ya sea durante o inmediatamente después de la absorción tanto en animales como en seres humanos, los estudios realizados con fenofibrato son importantes para la evaluación del perfil de toxicidad del fenofibrato. Se espera un espectro de toxicidad similar después del tratamiento con Trilipix o con fenofibrato.

Fenofibrato

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 humanos (MRHD), basadas en comparaciones del área de superficie corporal (mg/m²). Con una dosis de 200mg/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 superior a la MRHD en machos.

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/m² de área de superficie). El fenofibrato aumentó la incidencia de adenomas acinares pancreáticos en ambos sexos y los tumores de células intersticiales testiculares en machos con dosis 2 veces superiores a la MRHD. El clofibrato aumentó el carcinoma hepatocelular y los adenomas acinares pancreáticos en machos y los nódulos hepáticos neoplásicos en hembras. El gemfibrozil aumentó los nódulos hepáticos neoplásicos en machos y hembras, mientras que los tres fármacos aumentaron los tumores de células intersticiales testiculares en machos.

En un estudio de 80 semanas 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/m² 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 93 semanas con dosis de 10, 60 y 200 mg/kg/día, el fenofibrato aumentó significativamente los carcinomas hepáticos en los ratones macho y hembra con dosis 3 veces superiores a la MRHD.

Los estudios con microscopía electrónica han demostrado la proliferación de peroxisoma después de la administración de fenofibrato a ratas. No se ha realizado un estudio adecuado para probar la proliferación de peroxisoma 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: de Ames y de micronúcleo *in vivo*/ratas. Además, se ha demostrado que el fenofibrato está desprovisto de potencial mutagénico en las siguientes pruebas: de Ames, linfoma de ratón, aberración cromosómica e intercambio de cromátidas hermanas en linfocitos humanos, y síntesis no programada de ADN en hepatocitos de ratas primarios.

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

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Terapia de Coadministración con Estatinas

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de Trilipix® (fenofibrato) coadministrado con estatinas en tres estudios con control, de doble ciego, de Fase 3 de 12 semanas y un estudio de extensión de etiqueta abierta, a largo plazo de 52 semanas en 2698 pacientes con dislipidemia mixta. Los pacientes debían cumplir con los siguientes criterios lipídicos en ayuno para el ingreso: TG ≥ 150 mg/dL, y HDL-C < 40 mg/dL (hombres) y < 50 mg/dL (mujeres), y LDL-C ≥ 130 mg/dL. Los tres estudios con control, aleatorizados, multicéntricos de doble ciego tenían diseños similares y se diferenciaban principalmente en la estatina utilizada para la terapia combinada/monoterapia. En cada estudio se compararon los efectos de 135 mg de Trilipix coadministrado con una dosis baja o una dosis moderada de estatina con la monoterapia con Trilipix y la monoterapia con estatinas en la dosis correspondiente según los factores de riesgo de lípidos en CHD. Un grupo más pequeño de pacientes recibió una dosis alta de monoterapia con estatinas. En el estudio 1, los pacientes recibieron Trilipix coadministrado con 10 mg o 20 mg de rosuvastatin. En el estudio 2, los pacientes recibieron Trilipix coadministrado con 20 mg o 40 mg de simvastatin. En el estudio 3, los pacientes recibieron Trilipix coadministrado con 20 mg o 40 mg de atorvastatin.

Los pacientes participaron durante un total de aproximadamente 22 semanas, que consistió en un período inicial previo al estudio de dieta/reposo farmacológico de 6 semanas, un período de tratamiento de 12 semanas y un período de seguimiento de seguridad de 30 días. Los pacientes que completaron el período de tratamiento de 12 semanas reunieron las condiciones para participar en el estudio de extensión a largo plazo de 52 semanas. De los 2698 sujetos asignados aleatoriamente y tratados en los estudios controlados, el 51,6% eran mujeres y el 48,4% eran hombres; el 92,6% de todos los sujetos eran de raza blanca, el 4,7% de raza negra y el 2,8% de otras razas. Los hispanos representaban el 9,9% de la población del estudio. La edad media era de 54,9 años.

Los criterios de valoración principales de eficacia para los tres estudios fueron los cambios del porcentaje medio desde el nivel basal hasta los valores finales en HDL-C, TG y LDL-C. Para cada dosis de estatina coadministrada con Trilipix, se realizaron tres comparaciones principales. Para HDL-C y TG, Trilipix coadministrado con cada dosis de estatina se comparó con la monoterapia con estatinas en la dosis correspondiente. Para LDL-C, Trilipix coadministrado con cada dosis de estatina se comparó con la monoterapia con Trilipix. Para determinar el éxito de la terapia combinada en cada dosis de estatina, las tres comparaciones principales debían demostrar que la terapia combinada era superior a la correspondiente monoterapia. Los resultados de eficacia principales fueron uniformes en los tres estudios y fueron confirmados en el análisis combinado de los tres estudios. Los resultados de los estudios individuales y del análisis combinado demostraron que Trilipix coadministrado con dosis bajas y moderadas de estatinas fue superior a las monoterapias correspondientes. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en las tres comparaciones de eficacia principales para ambas dosis de la terapia combinada en los tres estudios con control de doble ciego, así como en el análisis combinado.

En el análisis combinado, Trilipix coadministrado con dosis bajas y moderadas de estatinas produjo aumentos en el porcentaje medio (18,1% y 17,5%) de HDL-C y disminuciones en el porcentaje medio (-43,9% y -42,0%) de TG que eran significativamente mayores que la dosis correspondiente de la monoterapia con estatina (7,4% y 8,7% para HDL-C; -16,8% y -23,7% para TG). Además, ambas dosis de la terapia combinada produjeron disminuciones en el porcentaje medio (-33,1% y -34,6%) de LDL-C que eran significativamente mayores que la monoterapia con Trilipix (-5,1%). En la tabla 5, se describen los resultados del análisis combinado.

Tabla 5. Cambio Porcentual Medio desde el Nivel Basal hasta el Valor Final de HDL-C, TG y LDL-C (Estudios con Control, de Doble Ciego Combinados)

	Trilipix	Dosis bajas de estatinas	Trilipix + dosis bajas de estatinas	Δ entre grupos (valor p)	Dosis moderadas de estatinas	Trilipix + dosis moderadas de estatinas	Δ entre grupos (valor p)	Dosis altas de estatinas
HDL-C (mg/dL)	(N = 420)	(N = 455)	(N = 423)		(N = 430)	(N = 422)		(N = 217)
Media de BL	38,4	38,4	38,2		38,4	38,1		38,0
Δ % medio	16,3%	7,4%	18,1%	10,7% ^a ($< 0,001$)	8,7%	17,5%	8,8% ^a ($< 0,001$)	7,9%
TG (mg/dL)	(N = 459)	(N = 477)	(N = 470)		(N = 472)	(N = 462)		(N = 235)
Media de BL	280,7	286,1	282,1		287,9	286,1		282,5
Δ % medio	-31,0%	-16,8%	-43,9%	-27,2% ^a ($< 0,001$)	-23,7%	-42,0%	-18,3% ^a ($< 0,001$)	-28,1%
LDL-C (mg/dL)	(N = 427)	(N = 463)	(N = 436)		(N = 439)	(N = 434)		(N = 225)
Media de BL	158,4	153,8	155,7		158,0	156,4		156,1
Δ % medio	-5,1%	-33,9%	-33,1%	-28,0% ^b ($< 0,001$)	-40,6%	-34,6%	-29,5% ^b ($< 0,001$)	-47,1%

^a Terapia combinada vs. monoterapia con estatinas correspondiente

^b Terapia combinada vs. monoterapia con Trilipix

Dosis baja de estatina = rosuvastatin 10 mg, simvastatin 20 mg o atorvastatin 20 mg

Dosis moderada de estatina = rosuvastatin 20 mg, simvastatin 40 mg o atorvastatin 40 mg

Altas dosis de estatina = rosuvastatin 40 mg, simvastatin 80 mg o atorvastatin 80 mg

BL = Nivel Basal

% Δ = Cambio porcentual desde el nivel basal hasta el valor final

Los criterios de valoración secundarios de eficacia en los tres estudios con control, de doble ciego fueron los cambios porcentuales en no HDL-C (Trilipix coadministrado con estatinas comparado con la monoterapia con Trilipix y la correspondiente monoterapia con estatinas), y los cambios porcentuales en VLDL-C, C Total y Apo B (Trilipix coadministrado con estatinas comparado con la correspondiente monoterapia con estatinas). La coadministración de Trilipix con estatinas produjo los siguientes cambios en los parámetros secundarios (tabla 6).

Tabla 6. Cambio del porcentaje Desde el Nivel Basal Hasta el Valor Final de No HDLC, VLDL-C, C total y Apo B (Estudios Con Control, De Doble Ciego Combinados)

Criterios de valoración secundarios	Trilipix			Δ entre grupos	Trilipix + dosis moderadas de estatinas			Dosis altas de estatinas
	N	Media de valoración (mg/dL)	Cambio % medio		N	Media de valoración (mg/dL)	Cambio % medio	
No HDL-C (mg/dL)	(N = 420)	(N = 454)	(N = 422)		(N = 431)	(N = 420)		(N = 217)
Media de BL	222,5	217,6	219,9		222,4	218,9		220,2
Δ % medio	-17,3%	-34,9%	-40,4%	-23,1% ^a -5,5% ^b	-42,4%	-42,0%	-24,8% ^a 0,4% ^b	-47,3%
VLDL-C (mg/dL)	(N = 449)	(N = 463)	(N = 455)		(N = 458)	(N = 449)		(N = 232)
Media de BL	65,0	66,0	65,5		67,8	64,5		66,1
Δ % medio	-34,2%	-32,1%	-50,0%	-18,0% ^b	-38,9%	-51,2%	-12,3% ^b	-42,1%
Total-C (mg/dL)	(N = 459)	(N = 477)	(N = 469)		(N = 472)	(N = 462)		(N = 235)
Media de BL	260,9	257,0	258,6		261,3	257,3		258,8
Δ % medio	-12,4%	-28,7%	-31,5%	-2,8% ^b	-34,7%	-33,3%	1,4% ^b	-39,5%
Apo B (mg/dL)	(N = 455)	(N = 470)	(N = 465)		(N = 468)	(N = 455)		(N = 229)
Media de BL	146,2	145,0	146,1		147,1	145,0		146,0
Δ % medio	-15,6%	-31,1%	-36,3%	-5,2% ^b	-36,9%	-36,7%	0,2% ^b	-42,4%

^a Trilipix + estatina vs. monoterapia con Trilipix

^b Trilipix + estatina vs. monoterapia con estatinas correspondiente

Dosis baja de estatina = rosuvastatin 10 mg, simvastatin 20 mg o atorvastatin 20 mg

Dosis moderada de estatina = rosuvastatin 20 mg, simvastatin 40 mg o atorvastatin 40 mg

Altas dosis de estatina = rosuvastatin 40 mg, simvastatin 80 mg o atorvastatin 80 mg

BL = Nivel Basal

% Δ = Cambio porcentual desde el nivel basal hasta el valor final

Un total de 1895 pacientes que completaron las 12 semanas de tratamiento en los estudios con control de doble ciego recibieron tratamiento en el estudio de extensión a largo plazo de 52 semanas. Los pacientes recibieron Trilipix coadministrado con la dosis moderada de la estatina que habían utilizado en el estudio con control de doble ciego en el que estaban inscritos. Tanto cuando la terapia combinada se inició durante los estudios con control, de doble ciego como cuando se introdujo durante el estudio de extensión a largo plazo, el efecto del tratamiento de la terapia combinada se observó dentro del período de cuatro semanas y se sostuvo durante todo el tratamiento en el estudio a largo plazo. Un total de 568 pacientes completaron las 52 semanas de tratamiento con Trilipix coadministrado con estatinas. Los valores medios de las 52 semanas y el cambio porcentual medio desde el nivel basal (en el momento de la inscripción en los ensayos controlados aleatorizados) fueron 91,7 mg/dL (-38,2%) para LDL-C, 47,3 mg/dL (+24,0%) para HDL-C, 135,5 mg/dL (-47,6%) para TG, 117,9 mg/dL (-45,7%) para no HDL-C, 26,2 mg/dL (-53,1%) para VLDL-C, 165,2 mg/dL (-35,4%) para C total y 81,4 mg/dL (-43,6%) para Apo B.

14.2 Hipertrigliceridemia

Se estudiaron los efectos del fenofibrate sobre los triglicéridos séricos en dos ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego, controlados con placebo en 147 pacientes hipertriglicéridémicos. Los pacientes fueron tratados durante ocho semanas con protocolos que sólo se diferenciaron en que en uno los pacientes ingresaron con niveles de TG de línea base 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, el tratamiento con fenofibrate en dosis equivalentes a 135 mg de Trilipix una vez por día disminuyó principalmente VLDL-TG y VLDL-C. El tratamiento de los pacientes con niveles elevados de TG a menudo produce un aumento en LDL-C (tabla 7).

Tabla 7. Efectos del Fenofibrate en Pacientes con Hipertrigliceridemia

Estudio 1	Placebo			Cambio % medio	Feno-fibrate			
	N	Media basal (mg/dL)	Media de valoración (mg/dL)		N	Media basal (mg/dL)	Media de valoración (mg/dL)	
Niveles basales de TG 350 a 499 mg/dL								
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*

(continuación)

Tabla 7. continuación

Estudio 2	Placebo			Cambio % medio	Feno-fibrate			
	N	Media basal (mg/dL)	Media de valoración (mg/dL)		N	Media basal (mg/dL)	Media de valoración (mg/dL)	
Niveles basales de TG 500 a 1500 mg/dL								
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

14.3 Hipercolesterolemia Primaria (Heterocigoto Familiar y No Familiar) y Dislipidemia Mixta

Se evaluaron los efectos del fenofibrate con una dosis equivalente a 135 mg de Trilipix una vez por día en cuatro estudios aleatorizados, controlados con placebo, de doble ciego, de grupo paralelo, que incluyeron pacientes con los siguientes valores medios basales 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 fenofibrate redujo los niveles de LDL-C, C total y la relación LDL-C/HDL-C. La terapia con fenofibrate también redujo los triglicéridos y elevó el HDL-C (Tabla 8).

Tabla 8. Cambio Porcentual Medio de los Parámetros Lipídicos al Final Del Tratamiento[†]

Grupo de tratamiento	Total-C (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)	HDL-C (mg/dL)	TG (mg/dL)
Cohorte combinada				
Valores basales medios de lípidos (n = 646)	306,9	213,8	52,3	191,0
Todo Fenofibrate (n = 361)	-18,7%*	-20,6%*	+11,0%*	-28,9%*
Placebo (n = 285)	-0,4%	-2,2%	+0,7%	+7,7%
LDL-C basal > 160 mg/dL y TG < 150 mg/dL				
Valores basales medios de lípidos (n = 334)	307,7	227,7	58,1	101,7
Todo Fenofibrate (n = 193)	-22,4%*	-31,4%*	+9,8%*	-23,5%*
Placebo (n = 141)	+0,2%	-2,2%	+2,6%	+11,7%
LDL-C basal > 160 mg/dL y TG ≥ 150 mg/dL				
Valores basales medios de lípidos (n = 242)	312,8	219,8	46,7	231,9
Todo Fenofibrate (n = 126)	-16,8%*	-20,1%*	+14,6%*	-35,9%*
Placebo (n = 116)	-3,0%	-6,6%	+2,3%	+0,9%

[†] 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 fenofibrate redujo significativamente el Apo B desde el nivel basal al punto final en comparación con el placebo (-25,1% vs. 2,4%, p < 0,0001, n=213 y 143, respectivamente).

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

Las cápsulas de Trilipix® (fenofibrato) de liberación retardada están disponibles en las siguientes dos concentraciones de dosis:

- Cápsulas de 45 mg de Trilipix de fenofibrato de liberación retardada, con una tapa marrón rojiza marcada con el logotipo de Abbott "A" en tinta blanca y un cuerpo amarillo marcado con el número "45" en tinta negra. Cada cápsula de gelatina endurecida contiene minicompuestos redondos biconvexos de color blanco a blanco hueso con recubrimiento entérico. Las cápsulas de liberación retardada están disponibles en frascos de 90 (NDC 0074-9642-90).
- Cápsulas de 135 mg de Trilipix de fenofibrato de liberación retardada, con una tapa azul marcada con el logotipo de Abbott "A" en tinta blanca y un cuerpo amarillo marcado con el número "135" en tinta negra. Cada cápsula de gelatina endurecida contiene minicompuestos redondos biconvexos de color blanco a blanco hueso con recubrimiento entérico. Las cápsulas de liberación retardada están disponibles en frascos de 90 (NDC 0074-9189-90).

Almacenamiento y Manipulación

Las cápsulas de 45 y 135 mg de Trilipix de liberación retardada se deben conservar a 25°C (77°F); se permiten variaciones de temperatura de 15 a 30 °C (de 59 a 86 °F) [consulte temperatura ambiente controlada USP]. Mantenga fuera del alcance de los niños. Debe estar protegido de la humedad.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE

Consulte la Guía del Medicamento

17.1 Orientación al Paciente

Se debería recomendar al paciente:

- sobre los posibles beneficios y riesgos de Trilipix.
- que deben leer la Guía del Medicamento antes de iniciar la terapia con Trilipix y volver a leerla cada vez que se renueva la receta.
- sobre los medicamentos que no se deberían usar en combinación con Trilipix.
- que deben seguir una dieta con reducción de lípidos apropiada mientras reciben Trilipix.
- que deben tomar Trilipix una vez por día, con o sin alimentos, en la dosis recetada; las cápsulas deben tragarse enteras. Si se coadministra Trilipix con una estatina, pueden tomarse al mismo tiempo.
- que deben asistir a los controles de rutina.
- que informen a su médico sobre todos los medicamentos, suplementos y preparaciones a base de hierbas que toman y todo cambio que observen en su estado de salud. Se debería aconsejar a los pacientes que informen que están tomando Trilipix a los médicos que les receten un medicamento nuevo.
- que informen a su médico sobre todo dolor, sensibilidad o debilidad musculares; comienzo de dolor abdominal; o cualquier otro síntoma nuevo.

© 2010 Abbott Laboratories

Fabricado para Abbott Laboratories, North Chicago, IL 60064, EE. UU.
por Fournier Laboratories Ireland Limited, Anngrove, Carrigtwohill Co. Cork, Irlanda
o Abbott Pharmaceuticals PR Ltd., Barceloneta, PR 00617.

Ref.: 03-A369-R3-Revisado: Septiembre de 2010

032-445238 ORIGINAL EN INGLÉS

032-447813 ORIGINAL EN ESPAÑOL

032-532307



GUÍA DEL MEDICAMENTO

Trilipix®

(fenofibril acid, cápsulas de liberación retardada)

Lea esta Guía del Medicamento antes de comenzar a tomar Trilipix y cada vez que renueve su receta. Podría haber información nueva. Esta información no reemplaza a la consulta con su proveedor de atención médica sobre su estado de salud o su tratamiento.

¿Cuál es la información más importante que debería saber sobre Trilipix?

Trilipix se puede usar con otros medicamentos llamados estatinas que son para reducir el colesterol. Las estatinas incluyen:

- atorvastatin (Lipitor, Caduet)
- pravastatin (Pravachol)
- fluvastatin (Lescol, Lescol XL)
- rosuvastatin (Crestor)
- lovastatin (Altoprev, Mevacor, Advicor)
- simvastatin (Zocor, Simcor, Vytorin)
- pitavastatin (Livalo)

Las estatinas pueden provocar dolor, sensibilidad o debilidad musculares, los cuales pueden ser síntomas de una afección muscular poco frecuente pero grave llamada rabdomiólisis. En algunos casos, la rabdomiólisis puede producir daños en los riñones y la muerte. El riesgo de rabdomiólisis puede ser mayor cuando se administra Trilipix junto con estatinas. Si usted toma una estatina, infórmele a su proveedor de atención médica.

Otros medicamentos o grandes cantidades de jugo de toronja (más de un cuarto de galón) pueden elevar los niveles de estatinas en el cuerpo, lo que puede aumentar el riesgo de tener problemas musculares. Infórmele a su

proveedor de atención médica si usa alguno de los medicamentos enumerados a continuación.

- Medicamentos para el corazón
- Hormonas
- Medicamentos para el estómago
- Medicamentos contra el VIH/SIDA
- Antibióticos
- Antidepresivos
- Antimicóticos
- Inmunosupresores
- Medicamentos para reducir el colesterol
- Medicamentos anticonvulsivos

Si no está seguro, pídale a su proveedor de atención médica o a su farmacéutico una lista de estos medicamentos.

Infórmele a su proveedor de atención médica si toma jugo de toronja.

¿Qué es Trilipix?

Trilipix es un medicamento recetado que se usa para tratar el colesterol en la sangre y que actúa disminuyendo la cantidad total de triglicéridos y de colesterol LDL (malo) y aumentando el colesterol HDL (bueno). Mientras toma Trilipix, debería seguir una dieta con bajo contenido de grasas y de colesterol.

Se desconocen la seguridad y la eficacia de Trilipix en niños.

¿Quiénes no deberían tomar Trilipix?

No tome Trilipix si:

- es alérgico al fenofibril acid o a cualquiera de los ingredientes de Trilipix. Consulte la lista de los ingredientes de Trilipix al final de esta Guía del Medicamento.
- tiene enfermedad renal grave.
- tiene enfermedad hepática.
- tiene enfermedad de la vesícula biliar.
- es madre lactante.

Si tiene alguna de estas afecciones, hable con su proveedor de atención médica antes de tomar Trilipix.

¿Qué debería decirle a mi proveedor de atención médica antes de tomar Trilipix?

Antes de tomar Trilipix, infórmele a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones, incluyendo si:

- es alérgico a cualquier medicamento.
- tuvo problemas renales.
- tuvo problemas hepáticos.
- tuvo problemas de la vesícula biliar.
- está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si Trilipix puede causar daños al feto.
- está amamantando o planea hacerlo. Se desconoce si Trilipix pasa a la leche materna. Usted y su proveedor de atención médica deberían decidir si tomará Trilipix o si amamantará. No debería hacer ambas cosas a la vez.

Hable con su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y no recetados, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

El uso de Trilipix con otros medicamentos determinados puede afectar la forma en que actúan dichos medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar el mecanismo de acción de Trilipix. En algunos casos, el uso de Trilipix con otros medicamentos puede provocar efectos secundarios graves.

Conozca todos los medicamentos que toma. Lleve una lista de estos medicamentos y muéstresela a su proveedor de atención médica cuando le recete un nuevo medicamento.

Es sumamente importante que le informe a su proveedor de atención médica si toma alguno de los medicamentos mencionados en “¿Cuál es la información más importante que debería saber sobre Trilipix?” o cualquiera de los medicamentos mencionados a continuación:

- **anticoagulantes** (warfarin, Coumadin)
- **resinas de ácidos biliares**
- **cyclosporine**

Consulte a su proveedor de atención médica si no está seguro si su medicamento es uno de los que se mencionan.

¿Cómo debería tomar Trilipix?

- Mientras toma Trilipix, debería seguir una dieta con bajo contenido de grasas y de colesterol.
- Tome Trilipix una vez por día según las indicaciones de su proveedor de atención médica.
- Tome Trilipix con o sin alimentos.
- Trague las cápsulas de Trilipix enteras. No parta, triture, disuelva ni mastique las cápsulas de Trilipix antes de tragarlas. Si no puede tragar las cápsulas de Trilipix enteras, infórmele a su proveedor de atención médica, ya que es posible que necesite un medicamento diferente.
- Si toma un medicamento llamado estatina, puede tomar Trilipix® (fenofibrilic acid) y la estatina a la misma hora del día.
- Si se olvida de una dosis de Trilipix, tómela apenas se acuerde. Si ya casi es la hora de su dosis siguiente, simplemente saltee la dosis olvidada. Tome la dosis siguiente en el horario habitual. Si no está seguro de cuándo debe tomar la dosis, llame a su proveedor de atención médica. **No tome más de una dosis de Trilipix por día, a menos que así se lo indique su proveedor de atención médica.**
- Si toma Trilipix en exceso, comuníquese con su proveedor de atención médica o con el departamento de emergencias de su localidad.
- No modifique su dosis ni deje de tomar Trilipix, a menos que así se lo indique su proveedor de atención médica.
- Es posible que su proveedor de atención médica le indique análisis de sangre antes de tomar Trilipix y durante el tratamiento. Consulte a su proveedor de atención médica en forma periódica para controlar sus niveles de colesterol y triglicéridos, y para verificar si hay efectos secundarios.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Trilipix?

Trilipix puede provocar efectos secundarios graves, entre ellos:

- **dolor, sensibilidad o debilidad musculares.** Consulte “¿Cuál es la información más importante que debería saber sobre Trilipix?”.
- **cansancio y fiebre.**
- **dolor abdominal, náuseas o vómitos.** Estos pueden ser signos de inflamación (hinchazón) de la vesícula o del páncreas.

Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene alguno de estos efectos secundarios graves.

Los efectos secundarios más comunes con Trilipix incluyen:

- dolor de cabeza
- dolores musculares
- acidez (indigestión)
- aumentos en las enzimas musculares o hepáticas medidas por los análisis de sangre
- náuseas

Infórmele a su proveedor de atención médica si tiene algún efecto secundario que le molesta o que no desaparece. Estos no son todos los efectos secundarios posibles de Trilipix. Si desea obtener más información, consulte a su proveedor de atención médica o a su farmacéutico.

Llame a su médico para recibir asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede informar efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo conservar Trilipix?

- Conserve Trilipix a una temperatura de 59 a 86 °F (de 15 a 30 °C).
- Proteja a Trilipix de la humedad.

Mantenga Trilipix y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de Trilipix

A veces los medicamentos se recetan para afecciones que no están mencionadas en la Guía del Medicamento. No use Trilipix para una enfermedad para la cual no fue recetado. No dé Trilipix a otras personas, aun cuando tengan la misma afección que usted. Esto puede perjudicarles.

En esta Guía del Medicamento se resume la información más importante sobre Trilipix. Si desea obtener más información, hable con su proveedor de atención médica. También puede consultar a su farmacéutico o a su proveedor de atención médica si desea recibir información escrita para profesionales sanitarios.

Para obtener más información, vaya a www.Trilipix.com o llame al 1-800-633-9110.

¿Cuáles son los ingredientes de Trilipix?

Principio activo: fenofibrilic acid

Ingredientes inactivos: hipromelosa, povidona, agua, celulosa de hidroxipropilo, dióxido de silicio coloidal, estearilfumarato de sodio, copolímero de ácido metacrílico, talco, trietilcitrato, gelatina, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo. Además, la cubierta de la cápsula de 45 mg contiene óxido de hierro negro y óxido de hierro rojo, y la cubierta de la cápsula de 135 mg contiene FD&C azul N.º 2.

©Abbott

Fabricado para Abbott Laboratories, North Chicago, IL 60064, EE. UU. por Fournier Laboratories Ireland Limited, Anngrove, Carrigtwohill Co. Cork, Irlanda o Abbott Pharmaceuticals PR Ltd., Barceloneta, PR 00617.

Esta Guía del Medicamento ha sido aprobada por la Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos).

Ref.: 03-A369-R3-Revisado: Septiembre de 2010

032-445238 ORIGINAL EN INGLÉS
032-447813 ORIGINAL EN ESPAÑOL

032-532307

