**LIPOSTABIL®**

**ACIDO FENOFIBRICO**

**Venta Bajo Receta Cápsulas de Liberación Prolongada**

**Industria Paraguaya**

**LIPOSTABIL®45**

Fórmula:

Cada cápsula de liberación prolongada contiene:

Acido Fenofíbrico......................................................................................................................................................45 mg

(Equiv. a 155 mg de Acido Fenofíbrico Pellets 29%)

Excipientes..................................................................................................................................................................c.s.p.

**LIPOSTABIL®135**

Fórmula:

Cada cápsula de liberación prolongada contiene:

Acido Fenofíbrico…....................................................................................................................................……………135 mg

(Equiv. a 465,5 mg de Acido Fenofíbrico Pellets 29%)

Excipientes…………….........................................................................................................................................……….. c.s.p.

ACCION TERAPEUTICA:

LIPOSTABIL es un activador del receptor alfa activado por proliferadores de peroxisomas (PPARα por sus siglas en inglés).

MECANISMO DE ACCIÓN Y DATOS DE FARMACOCINÉTICOS:

LIPOSTABIL es un agente regulador de lípidos que se presenta en cápsulas de liberación prolongada para administración oral. La capsula de liberación prolongada contiene Fenofibrato de colina, equivalente a 45 mg o 135 mg de Acido Fenofíbrico.

La fracción activa es el Acido Fenofíbrico. Los efectos modificadores de lípidos del Acido Fenofíbrico son mediante la activación del receptor alfa activado por proliferadores de peroxisomas (PPARα).

A través de este mecanismo, el Acido Fenofíbrico aumenta la lipólisis y la eliminación del plasma de las partículas ricas en triglicéridos mediante la activación de la lipoproteína lipasa y la red de la producción de Apo C III (un inhibidor de la actividad de la lipoproteína lipasa).

La consiguiente disminución de los triglicéridos (TG) produce una alteración en el tamaño y composición de las LDL, transformándolas de partículas pequeñas y densas (que se suponen aterógenas por su susceptibilidad a la oxidación) a partículas grandes y flotantes.

Estas partículas más grandes tienen mayor afinidad por los receptores del colesterol y son catabolizadas rápidamente. La activación de los PPARα también induce un incremento en la síntesis del C-HDL y de la Apo A I y A II.

-Farmacodinamia

Los niveles elevados de C-Total, C-LDL y Apo B, y los niveles disminuidos de C-HDL y de su complejo de transporte, la Apo A I y APO A II, son factores de riesgo para la ateroesclerosis humana.

La morbimortalidad cardiovascular varía en forma directamente proporcional a los niveles de C-Total, C-LDL y TG, y en forma inversamente proporcional a los niveles de C-HDL. El efecto, independiente de elevar el C-HDL o de reducir los TG sobre el riesgo de morbimortalidad cardiovascular, no se ha determinado aún.

-Farmacocinética

LIPOSTABIL contiene Acido Fenofíbrico, que es la única fracción circulante farmacológicamente activa en el plasma después de la administración oral de LIPOSTABIL.

Acido Fenofíbrico es también la fracción circulante farmacológicamente activa en el plasma después de la administración oral de Fenofibrato, el éster del Acido Fenofíbrico.

Las concentraciones plasmáticas de Acido Fenofíbrico tras la administración de una cápsula de liberación prolongada de 135 mg de LIPOSTABIL son equivalentes a las alcanzadas después de la administración de una cápsula de 200 mg de Fenofibrato micronizado sin ayuno previo.

-Absorción

El Acido Fenofíbrico es bien absorbido en todo el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad absoluta del Acido Fenofíbrico es de aproximadamente 81%. Los niveles plasmáticos máximos de Acido Fenofíbrico se alcanzan dentro de las 4 a 5 horas de la administración de una dosis única de LIPOSTABIL en ayunas. La exposición plasmática al Acido Fenofíbrico, según determinación por la Cmax y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC, por sus siglas en inglés), no difiere significativamente cuando se administra una única dosis de 135 mg de LIPOSTABIL en ayunas o tras la ingesta de alimentos.

-Distribución

Tras la administración de dosis múltiples de Acido Fenofíbrico los niveles de éste alcanzan el estado de equilibrio dinámico dentro de los 8 días. Las concentraciones plasmáticas de Acido Fenofíbrico en estado de equilibrio dinámico son ligeramente superiores al doble de las alcanzadas después de una dosis única.

La unión a las proteínas séricas es de aproximadamente del 99% en sujetos normales y dislipidémicos.

-Metabolismo

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

-Excreción

Después de la absorción, LIPOSTABIL se excreta principalmente en la orina en forma de Acido Fenofíbrico y su conjugado glucurónido.

El Acido Fenofíbrico se elimina con una vida media de aproximadamente 20 horas, permitiendo la administración de LIPOSTABIL una vez al día.

Poblaciones Especiales

Geriatría

En pacientes añosos con función renal normal se podrá emplear una dosis equivalente de LIPOSTABIL sin aumentar la acumulación del fármaco o de sus metabolitos (ver en Precauciones y Advertencias).

Pediatría

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

Género

No hay diferencias farmacocinéticas con Acido Fenofíbrico entre hombres y mujeres.

Raza

No se ha estudiado la influencia de la raza sobre la farmacocinética del LIPOSTABIL 45.

Insuficiencia Renal

Se deberá evitar el empleo del LIPOSTABIL en pacientes con insuficiencia renal severa y reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Insuficiencia Hepática

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

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

-Tratamiento concomitante con estatinas para el tratamiento de la dislipemia mixta:

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

Los equivalentes de riesgo de cardiopatía coronaria incluyen:

\*Otras formas clínicas de enfermedad ateroesclerótica (arteriopatía periférica, aneurisma aórtico abdominal y enfermedad sintomática de las arterias carótidas)

\*Diabetes tipo II

\*Múltiples factores de riesgo de cardiopatía coronaria a 10 años > al 20%.

-Tratamiento de la hipertrigliceridemia severa:

LIPOSTABIL está indicado como tratamiento complementario de la dieta para reducir los triglicéridos en pacientes con hipertrigliceridemia severa. Los niveles extremadamente elevados de triglicéridos séricos (por ej. > 2000 mg/dL) pueden aumentar el riesgo de desarrollar pancreatitis. El efecto de la intervención con Acido Fenofíbrico en la reducción del riesgo, aún no ha sido estudiado en forma adecuada. Un mejor control glucémico en pacientes diabéticos que presentan quilomicronemia en ayunas generalmente obviará la necesidad de intervención farmacológica.

-Tratamiento de la Hiperlipidemia Primaria o de la Dislipidemia Mixta:

LIPOSTABIL está indicado como tratamiento complementario de la dieta para reducir las concentraciones elevadas de C-LDL, C TOTAL, Triglicéridos y Apo B, y aumentar el C-HDL en pacientes con hiperlipidemia primaria o dislipemia mixta.

No se ha establecido aun, un beneficio del Ácido Fenofíbrico sobre la morbimortalidad cardiovascular que supere al demostrado por a monoterapia con estatinas.

POSOLOGÍA

Se indicará a los pacientes una dieta hipograsa adecuada antes de recibir LIPOSTABIL como monoterapia o coadministrado con una estatina debiendo continuar con esta dieta durante todo el tratamiento. Las cápsulas de liberación prolongada de LIPOSTABIL deberán administrarse diariamente durante la comida principal.

Los lípidos séricos deberán vigilarse periódicamente. La dosis máxima es de 135 mg una vez al día.

Terapéutica Concomitante con Estatinas para el Tratamiento de la Dislipidemia Mixta

LIPOSTABIL puede coadministrarse con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina) en pacientes con dislipidemia mixta.

Para una mayor conveniencia, la dosis diaria del Ácido Fenofíbrico podrá tomarse al mismo tiempo que una estatina, según las recomendaciones posológicas de cada medicación.

Hipertrigliceridemia Severa

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

La dosis máxima es de 135 mg una vez al día.

Hiperlipidemia Primaria o Dislipidemia Mixta

La dosis del Ácido Fenofíbrico es de 135 mg una vez al día.

Insuficiencia Renal

El tratamiento con Ácido Fenofíbrico deberá iniciarse con una dosis de 45 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada y deberá aumentarse únicamente después de la evaluación de los efectos de esta dosis sobre la función renal y la lipemia. El empleo del LIPOSTABIL deberá evitarse en pacientes con severo deterioro de la función renal.

Pacientes Geriátricos

La dosis para pacientes ancianos se seleccionará en base a la función renal (ver en Precauciones y Advertencias).

CONTRAINDICACIONES

LIPOSTABIL está contraindicado en:

\*Pacientes con insuficiencia renal severa, incluidos pacientes que reciben diálisis.

\*Pacientes con enfermedad hepática activa, incluidos aquellos con cirrosis biliar primaria y anormalidades funcionales hepáticas persistentes e inexplicables.

\*Pacientes con colecistopatía preexistente.

\*Mujeres embarazadas y en período de lactancia.

Pacientes con hipersensibilidad al Ácido Fenofíbrico, al Fenofibrato de Colina o al Fenofibrato (ver en Precauciones y Advertencias).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Músculo Esquelético

La monoterapia con Fibratos y estatinas aumenta el riesgo de miositis o de miopatía, y se ha visto asociada con rabdomiólisis.

El riesgo de desarrollar rabdomiólisis se ve aumentado cuando los Fibratos se coadministran con una estatina. Se sugiere remitirse al prospecto de la estatina respectiva para las interacciones farmacológicas importantes que aumentan los niveles de la estatina y que podrían aumentar este riesgo.

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

La mialgia puede aparecer en los pacientes tratados con Ácido Fenofíbrico en monoterapia y en los pacientes tratados con Ácido Fenofíbrico coadministrado con estatinas.

Se considerará la posibilidad de miopatía en todo aquel paciente que presente mialgias difusas, sensibilidad o debilidad muscular y/o marcadas elevaciones de los niveles de creatina-cinasa.

Los pacientes deben informar de inmediato sobre cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable, particularmente si cursa con malestar general o fiebre. Se deberá evaluar los niveles de creatina-cinasa en pacientes que informan sobre estos síntomas, y se suspenderá el tratamiento con LIPOSTABIL y estatina si estos niveles se elevan sensiblemente o si se diagnostica miopatía o miositis.

Creatinina Sérica

Puede presentarse elevaciones reversibles de la creatinina sérica en pacientes tratados con Ácido Fenofíbrico en monoterapia o en combinación con estatinas, así como en pacientes tratados con Fenofibrato.

En pacientes con insuficiencia renal tratados con LIPOSTABIL se sugiere el monitoreo de la función renal.

También deberá considerarse el monitoreo renal en aquellos pacientes que presenten riesgo de insuficiencia renal, tales como los pacientes ancianos y pacientes diabéticos.

Función Hepática

El Ácido Fenofíbrico administrado en una dosis de 135 mg una vez al día en monoterapia o coadministrado con dosis bajas a moderadas de estatinas, se ha visto asociado con incrementos en las transaminasas séricas (AST [TGO] o ALT [TGP].

Se recomienda monitorizar los niveles de transaminasas de cada 3 meses durante los primeros 12 meses de tratamiento. Se debe prestar atención a los pacientes que desarrollen incrementos de los niveles de transaminasa y el tratamiento debe discontinuarse si los niveles de ASAT (glutamato-oxalcetato) y ALAT (glutamato piruvato transaminasa) aumentan más de tres veces sobre el límite superior del rango normal o de 100 Ul.

Colelitiasis

LIPOSTABIL como el Fenofibrato, el Clofibrato y el Gemfibrozil, puede aumentar la excreción de colesterol en la bilis, pudiendo derivar en colelitiasis.

Ante la sospecha de colelitiasis, se indica la práctica de estudios vesiculares.

El tratamiento con LIPOSTABIL deberá suspenderse ante la presencia de cálculos biliares.

Anticoagulantes Orales Concomitantes

Se deberá tener precaución cuando se administre LIPOSTABIL junto con cumarínicos orales.

LIPOSTABIL puede potenciar los efectos anticoagulantes de estos agentes prolongando el tiempo de protrombina/RIN.

Se recomienda el monitoreo frecuente del tiempo de protrombina/RIN y ajuste de la dosis del anticoagulante oral hasta que el tiempo de protrombina/RIN se haya estabilizado para prevenir complicaciones hemorrágicas.

Pancreatitis

Puede presentarse pancreatitis en pacientes que toman medicamentos de la clase de los Fibratos, incluido el Acido Fenofíbrico. Esta puede indicar falta de eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia severa, un efecto farmacológico directo, o un fenómeno secundario mediado por cálculos en las vías biliares o formación de sedimento con obstrucción del conducto colédoco.

Reacciones de Hipersensibilidad

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

Cambios Hematológicos

Después de la iniciación del tratamiento con Ácido Fenofíbrico y Fenofibrato, pueden se observaron reducciones leves a moderadas en la hemoglobina, hematocrito y leucocitos. Pueden ocurrir casos espontáneos extremadamente raros de trombocitopenia y agranulocitosis con el tratamiento con Fenofibrato.

Mortalidad y Morbilidad por Cardiopatía Coronaria

No se ha establecido el efecto del LIPOSTABIL sobre la morbimortalidad por cardiopatía coronaria y sobre la mortalidad no cardiovascular.

Empleo en Pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia del LIPOSTABIL en monoterapia o coadministrado con estatina en pacientes pediátricos.

Empleo en Geriatría:

LIPOSTABIL es principalmente excretado por vía renal como Acido Fenofíbrico y su conjugado glucurónido, y el riesgo de reacciones adversas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal.

Dado que los pacientes geriátricos presentan una mayor incidencia de deterioro renal, la dosis para estos pacientes deberá seleccionarse en base a la funcionalidad renal.

Considerar el monitoreo de la función renal en los pacientes añosos que toman LIPOSTABIL.

Disfunción hepática:

El empleo del LIPOSTABIL no ha sido evaluado en sujetos con disfunción hepática (ver en Contraindicaciones).

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:

-Las reacciones adversas que pueden ocurrir con el Acido Fenofíbrico en monoterapia o en el tratamiento concomitante con estatinas:

Trastornos gastrointestinales: Constipación, diarrea, dispepsia y náuseas.

Trastornos generales: Fatiga.

Infecciones: Nasofaringitis, sinusitis e infecciones intrahospitalarias altas.

Exámenes complementarios: ALT altas.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Artralgia, dorsalgia, espasmos musculares, mialgia y dolor en extremidad.

Trastornos del sistema nervioso: Mareos y cefaleas.

-Tratamiento concomitante con Estatinas:

Infecciones: Bronquitis, gripe e infección urinaria.

Exámenes complementarios: AST aumentada, creatinina-cinasa aumentada y enzimas hepáticas aumentadas.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Dolor musculoesquelético.

Trastornos psiquiátricos:Insomnio.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Tos y dolor faringolaringeo.

Trastornos vasculares: Hipertensión.

-Fenofibrato:

El Ácido Fenofíbrico es el metabolito activo del Fenofibrato, las reacciones adversas que pueden presentarse en pacientes tratados con Fenofibrato son:

Organismo en general: Dolor abdominal, dorsalgia y cefalea.

Digestivo: Náuseas, constipación.

Exámenes complementarios: Pruebas hepáticas anormales, AST elevada, ALT elevada y Creatina-Cinasa elevada.

Respiratorio: Trastornos respiratorios y rinitis.

-Reacciones de Hipersensibilidad: Síndrome de Stevens-Johnson, erupción cutánea severa y necrólisis epidérmica tóxica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema de Farmacovigilancia: farmacovigilancia@quimfa.com.py

INTERACCIONES CON ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS:

Anticoagulantes Orales

Se deberá tener precaución cuando se administren anticoagulantes cumarínicos orales junto con LIPOSTABIL (ver en Precauciones y Advertencias).

Secuestradores de Acidos Biliares

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

Ciclosporina

Debido a que la Ciclosporina puede producir nefrotoxicidad, reduciendo el clearance de creatinina y elevando la creatinina sérica, y dado que la excreción renal es la principal vía de eliminación de los Fibratos, incluido LIPOSTABIL, existe un riesgo de interacción que puede llevar a una disminución de la función renal.

Deberán considerarse cuidadosamente los beneficios y los riesgos de emplear LIPOSTABIL 45 con inmunosupresores y otros agentes potencialmente neurotóxicos y de emplearse, utilizar la dosis eficaz más baja posible.

SOBREDOSIFICACION

No existe un tratamiento específico para la sobredosis con LIPOSTABIL.

En caso de sobredosis, se indican medidas generales de sostén, incluido el monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico. Si estuviera indicado, se procederá a la eliminación del fármaco no absorbido por emesis o lavado gástrico; se tomarán las precauciones habituales para mantener permeables las vías aéreas.

Debido a que LIPOSTABIL tiene alta afinidad por las proteínas plasmáticas, no se deberá considerar la hemodiálisis.

En caso de sobredosis o ingesta accidental, consultar al Servicio de Toxicología

del Hospital de EMERGENCIAS MEDICAS Tel.: 220-418 o el 204-800 (int. 011)

RESTRICCIONES DE USO:

-Embarazo

Embarazo Categoría C

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

LIPOSTABIL podrá administrarse durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Cuando LIPOSTABIL se administre con una estatina a una mujer con capacidad fértil, remitirse a la categoría de embarazo y al prospecto de la estatina (ver en Precauciones y Advertencias). Todas las estatinas se encuentran contraindicadas en mujeres embarazadas.

-Lactancia

LIPOSTABIL no debe emplearse en mujeres en periodo de lactancia. Se deberá tomar una decisión respecto de suspender la lactancia o la medicación.

Insuficiencia Renal Se deberá evitar el empleo del LIPOSTABIL en pacientes con insuficiencia renal severa.

La dosis deberá ser reducida en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver en Farmacocinética, Posología y Forma de Administración).

CONSERVACION:

Almacenar a temperatura entre 15° y 30 °C.

PRESENTACIONES:

LIPOSTABIL® 45

Caja conteniendo 10 cápsulas de liberación prolongada

Caja conteniendo 30 cápsulas de liberación prolongada

LIPOSTABIL® 135

Caja conteniendo 10 cápsulas de liberación prolongada

Caja conteniendo 30 cápsulas de liberación prolongada

Estos medicamentos deben ser usados únicamente por prescripción médica y no podrán repetirse sin nueva indicación del facultativo.

En caso de uso de estos medicamentos sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e indeseables será de exclusiva responsabilidad de quien lo consuma.

Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma este producto sin consultar a su médico.

Director Técnico: Q. F. Laura Ramírez

Reg. Prof. Nº 4.142

Autorizado por D.N.V.S. del M.S.P. y B.S.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS