



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

FENOFIBRATO

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes modificadores de los lípidos, monoterapia. Fibratos.

Código ATC: C10AB05.

3.1. Farmacodinamia

El fenofibrato es un derivado del ácido fibríco cuyo efecto sobre los lípidos en humanos se realiza mediante la activación del receptor de la actividad proliferativa de los peroxisomas "Peroxisome Proliferator Activated Receptor type α (PPAR α)", debido a esta activación del PPAR α , el fenofibrato hace aumentar la lipólisis y ayuda en la eliminación de las partículas aterogénicas ricas en triglicéridos del plasma, activando la lipoproteína lipasa y reduciendo la producción de la apoproteína CIII. La activación del PPAR α también favorece el aumento de la síntesis de las apoproteínas AI y AII. Ambos efectos del fenofibrato sobre las lipoproteínas conducen a la reducción de las fracciones de baja y muy baja densidad (VLDL y LDL) que contiene la apoproteína B y a un aumento de la fracción lipoproteica de alta densidad (HDL) que contiene las apoproteínas AI y AII.

Al mismo tiempo, mediante la modulación de la síntesis y del catabolismo de las VLDL, el fenofibrato aumenta el aclaramiento de las LDL, reduciendo los niveles de partículas pequeñas y densas de las LDL, que suelen estar elevados en los fenotipos de lipoproteínas aterogénicos, trastorno común en los pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular isquémica.

En estudios clínicos realizados, los pacientes hipercolesterolémicos, los niveles de LDL-colesterol disminuyeron entre un 20 y un 35% y el efecto global sobre el colesterol dio como resultado una disminución de los cocientes: colesterol total / colesterol HDL, LDL-colesterol / HDL-colesterol, o apoproteína B / apoproteína AI.

Debido a estos significativos efectos sobre el LDL-colesterol y sobre los triglicéridos, el tratamiento con fenofibrato puede ser beneficioso en pacientes hipercolesterolémicos con o sin hipertrigliceridemia asociada, incluidas las hiperlipoproteinemias secundarias tales como la de la diabetes mellitus tipo 2.

Para el fenofibrato, también se ha demostrado un efecto uricosúrico que conduce a la reducción en un 25% aproximadamente del nivel de ácido úrico, reducción que puede beneficiar a los pacientes dislipidémicos con hiperuricemia.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Así como mismo, se ha demostrado un efecto antiagregante plaquetario del fenofibrato en animales y también en el hombre en el curso de un estudio clínico. Se manifiesta por una disminución de la agregación plaquetaria inducida por ADP, ácido araquidónico y epinefrin.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Entre las 4 y 5 horas, después de la administración oral se alcanza la concentración plasmática máxima (C_{máx}). Para un mismo individuo, las concentraciones plasmáticas permanecen estables en tratamientos continuos.

La absorción del fenofibrato aumenta cuando se administra con alimentos.

Distribución

El ácido fenofíbrico está fuertemente asociado a la albúmina plasmática (más del 99%).

La semivida plasmática de eliminación del ácido fenofíbrico es del orden de 20 horas.

Biotransformación y Eliminación

Después de la administración oral, el fenofibrato es rápidamente hidrolizado por las esterases en su metabolito activo, el ácido fenofíbrico. No se ha detectado fenofibrato inalterado en el plasma. El fenofibrato no es un sustrato para el CYP3A4. El metabolismo microsomal hepático no está involucrado.

La eliminación se realiza esencialmente por vía urinaria. La casi totalidad del producto se elimina en 6 días. El fenofibrato se elimina principalmente en forma de ácido fenofíbrico y de su derivado glucoconjugado. En pacientes de edad avanzada, no se ha modificado el aclaramiento del plasma total aparente del ácido fenofíbrico.

Estudios farmacocinéticos, después de la administración de dosis única y tratamiento continuo, indican una ausencia de acumulación. El ácido fenofíbrico no se elimina por hemodiálisis.

La semivida plasmática de eliminación del ácido fenofíbrico es del orden de 20 horas.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

En ratas y ratones, se han observado a altas dosis, tumores hepáticos atribuibles a la proliferación de peroxisomas. Estos cambios son específicos a los pequeños roedores, no habiéndose observado esto en otras especies animales. No tienen relevancia para su uso terapéutico en humanos. Se han observado efectos de embriotoxicidad a las dosis de toxicidad materna. A altas dosis se observaron una prolongación del periodo de gestación y dificultades durante el alumbramiento. No se ha detectado ningún efecto sobre la fertilidad.

4. INDICACIONES

Tratamiento de las hiperlipidemias de tipo IIa, IIb, III, IV y V que no responden al régimen dietético.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Dosis única: 200 mg/día.

5.2. Dosis máxima

La dosis recomendada. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Es preciso reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda administrar a estos pacientes la forma farmacéutica que contenga la menor dosis de principio activo. En pacientes con enfermedad renal crónica grave, no se recomienda fenofibrato.

Insuficiencia hepática

Debido a la ausencia de datos no se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Se recomienda la dosis usual para adulto.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de fenofibrato en niños y adolescentes menores de 18 años. No existen datos disponibles. Por lo tanto, el uso de fenofibrato no está recomendado en sujetos pediátricos menores de 18 años.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Tomar una cápsula entera sin masticar durante una de las principales comidas.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: Disminución de las tasas de hemoglobina y leucocitos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos del sistema nervioso

Raras: Astenia sexual.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Neumopatías intersticiales.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Trastornos digestivos, gástricos o intestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia) de moderada intensidad.

Muy raras: Pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Elevaciones moderadas del nivel de las transaminasas séricas

Poco frecuente: Desarrollo de cálculos biliares.

Muy raras: Episodios de hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Rash, prurito, urticaria o reacciones de fotosensibilidad.

Raras: Alopecia.

Muy raras: Fotosensibilidad cutánea con eritema, vesículas o nódulos de las partes de la piel expuestas a los rayos solares o a la luz UV artificial (lámparas solares) en ciertos casos incluso después de varios meses de tratamiento sin complicaciones.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: Mialgia difusa, miositis, calambres musculares y debilidad muscular.

Muy raras: Rabdomiólisis.

Exploraciones complementarias

Poco frecuente: Aumento de creatinina y urea.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El fenofibrato potencia el efecto de los anticoagulantes orales y puede incrementar el riesgo de hemorragia. Se recomienda reducir en un tercio la dosis de los





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

anticoagulantes al iniciar el tratamiento con fenofibrato e ir ajustándola gradualmente si es necesario, en función de los controles INR (Internacional Normalised Ratio). Con el uso conjunto de fenofibrato y ciclosporina, se han observado algunos casos graves y reversibles de deterioro de la función renal.

El uso concomitante de fenofibrato e inhibidores de la HMG-CoA reductasa o con otros fibratos aumenta el riesgo de toxicidad muscular. Esta asociación terapéutica debe utilizarse con precaución y se vigilará atentamente cualquier signo de toxicidad muscular.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Según estudios de prevención primaria o secundaria de enfermedad cardiovascular, se ha determinado que el tratamiento con fibratos no tiene efectos beneficiosos sobre la mortalidad por causas no cardiovasculares.

El médico tratante debe tomar las precauciones pertinentes en aquellos pacientes que han sido tratados previamente con fibratos, ya que se ha observado un aumento de colestasis y cólicos biliares al ser tratados con este medicamento.

Debe usarse con precaución en pacientes con alteración de la función hepática. Se recomienda pruebas periódicas de función hepática, incluyendo determinación de Alanino aminotransferasa. Si persisten anomalías de las enzimas hepáticas debe interrumpirse el tratamiento con fenofibrato.

Úsese con precaución en pacientes con función renal disminuida.

Con el uso de agentes hipolipemiantes como el fenofibrato, se han observado aumentos transitorios, leves y asintomáticos de transaminasas en algunos pacientes. Se recomienda, sin embargo, un control sistémico de las transaminasas cada 3 meses, durante los primeros 12 meses de tratamiento. Deberá prestarse especial atención a aquellos pacientes que desarrollen un aumento de aminotransferasas y se suspenderá el tratamiento en caso de que los niveles de las AST y ALT superen a más de tres veces el límite superior del valor normal.

Bajo la administración de fibratos y otros agentes hipolipemiantes, se han observado casos de toxicidad muscular, incluyendo casos de rabdomiólisis. La incidencia de estos trastornos aumenta en caso de hipoalbuminemia o insuficiencia renal previa. Se sospechará toxicidad muscular en pacientes que presenten mialgia difusa, miositis, calambres musculares, debilidad muscular y/o elevaciones marcadas de CPK (superiores a 5 veces el límite superior normal). En tales casos, se suspenderá el tratamiento con fenofibrato.

El riesgo de toxicidad muscular puede aumentar cuando el medicamento se administra en asociación con otros fibratos o con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, especialmente en caso de existir trastornos musculares anteriores. En consecuencia, la co-prescripción de fenofibrato con estatinas deberá reservarse a aquellos pacientes que presenten una grave dislipidemia asociada a un alto riesgo cardiovascular, pero





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

sin antecedentes de afecciones musculares. Esta combinación terapéutica se usará con precaución y se vigilará atentamente cualquier signo de toxicidad muscular.

En mujeres hiperlipidemias bajo tratamiento con estrógenos o anticonceptivos estrogénicos, es preciso determinar si su hiperlipidemia es primaria o secundaria (los eventuales altos niveles lipídicos pueden ser debidos a la administración oral de estrógenos).

El riesgo de desarrollar rabdomiolisis puede aumentar en pacientes con factores de predisposición a miopatías y/o rabdomiolisis, incluyendo a mayores de 70 años, historial personal o familiar de trastornos musculares hereditarios, insuficiencia renal, hipotiroidismo y a los que ingieren grandes cantidades de alcohol. Deberá tenerse especial precaución con estos pacientes y sopesar cuidadosamente la relación entre los posibles beneficios y los riesgos de la terapia con fenofibrato.

Se ha observado la aparición de pancreatitis en pacientes en tratamiento con fenofibrato. Este acontecimiento puede ser el resultado de una falta de eficacia en pacientes con una hipertrigliceridemia grave, de un efecto directo del fármaco, o de un fenómeno secundario en el cual interviene la formación de cálculos biliares o sedimentos con obstrucción del conducto biliar común.

Se deberá interrumpir el tratamiento, si los niveles de creatinina son superiores al 50% del límite superior del valor normal. Se recomienda monitorizar los niveles de creatinina durante los 3 primeros meses del tratamiento

8.2. Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso del fenofibrato en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no demostraron ningún efecto teratogénico. Los efectos embriotóxicos han sido observados a las dosis de toxicidad materna. El riesgo potencial para los humanos no es conocido. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

No hay datos sobre la excreción de fenofibrato o de sus metabolitos en la leche materna. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a fenofibrato o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Insuficiencia hepática (incluida cirrosis biliar).

Insuficiencia renal.

Niños.

Embarazo.

10. SOBREDOSIS



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

10.1. Signos y síntomas

No se ha descrito ningún caso de sobredosificación.

10.2. Tratamiento

No se reconoce ningún antídoto específico.

En caso de sobredosis, se debe recurrir al tratamiento sintomático e instaurar las medidas de soporte necesarias.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

No suspenda este producto sin la indicación de su médico tratante.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Noviembre 2022

