

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fenofibrato Teva 200 mg cápsulas EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 200 mg de fenofibrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula de gelatina dura.

Cápsula de gelatina dura con cuerpo y tapa opaca de color rojo-naranja, rellena de un polvo blanco o casi blanco, con pequeños aglomerados, impresas con FM200 en cuerpo y tapa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Fenofibrato está indicado como adyuvante a la dieta y otros tratamientos no farmacológicos (por ejemplo, ejercicio, reducción de peso) en los casos siguientes:

- Tratamiento de la hipertrigliceridemia grave con o sin niveles bajos de colesterol HDL
- Hiperlipidemia mixta cuando el uso de estatinas está contraindicado o no bien tolerado.

4.2 Posología y forma de administración

Vía oral.

Para posologías que no se pueden administrar con esta dosis, hay disponibles otras dosis y otras formas farmacéuticas.

Adultos

En adultos, la dosis inicial recomendada es una cápsula de 200 mg tomada diariamente durante la comida principal.

Fenofibrato debería administrarse siempre con comida porque es mejor absorbido que con el estómago vacío. Las medidas instauradas antes del tratamiento deben continuar.

La respuesta a la terapia debe ser monitorizada mediante la determinación de los valores de lípidos séricos. Generalmente se produce una reducción rápida de los niveles de lípidos séricos tras el tratamiento con fenofibrato pero en caso de no alcanzar una respuesta adecuada en tres meses debe interrumpirse el tratamiento.

Niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles. Por lo tanto no se recomienda el uso de fenofibrato en pacientes menores de 18 años.

Ancianos

En pacientes ancianos sin insuficiencia renal, se recomienda la dosis normal de adulto.

Insuficiencia renal

En caso de insuficiencia renal, puede necesitarse reducir la dosis dependiendo de la tasa de aclaramiento de creatinina, por ejemplo:

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis
<60	Dos cápsulas de 67 mg
<20	Una cápsula de 67 mg

Insuficiencia hepática

No se han estudiado pacientes con insuficiencia hepática

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Disfunción renal o hepática grave
- Enfermedad de la vesícula biliar
- Cirrosis biliar
- Reacciones conocidas de fotosensibilidad o fototoxicidad durante el tratamiento con fibratos o ketoprofeno.
- Pancreatitis aguda o crónica, con la excepción de pancreatitis aguda debida a hipertrigliceridemia grave.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia renal

En caso de insuficiencia renal puede necesitarse reducir la dosis de fenofibrato, dependiendo de la tasa de aclaramiento de creatinina (ver sección 4.2). La reducción de la dosis debería considerarse en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal.

Función hepática

Se han reportado aumentos en los niveles de transaminasa en algunos pacientes. En la mayoría de los casos estos aumentos fueron transitorios, menores y asintomáticos. Se recomienda monitorizar los niveles de transaminasas 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 y ALAT aumentan más de tres veces sobre el límite superior del rango normal o 100UI.

Pancreatitis

Se ha observado la aparición de pancreatitis en pacientes en tratamiento con fenofibrato (ver sección 4.3 y 4.8). 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.

Miopatía

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

El riesgo de desarrollar rhabdomiolisis puede aumentar en pacientes predispuestos a miopatías y/o rhabdomiolisis, 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.

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

Para los pacientes hiperlipidémicos que estén tomando estrógenos o anticonceptivos que contengan estrógenos debería averiguarse si la hiperlipidemia es de naturaleza primaria o secundaria (por el posible incremento de los valores lipídicos causados por la ingesta de estrógenos).

Función renal

El tratamiento deberá interrumpirse cuando los niveles de creatinina sean superiores al 50% del límite superior del valor normal.

Se recomienda tener en cuenta los niveles de creatinina durante los 3 primeros meses del tratamiento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Anticoagulantes orales:

El fenofibrato potencia el efecto de los anticoagulantes orales y puede incrementar el riesgo de hemorragia. En pacientes que están recibiendo terapia anticoagulante, la dosis de anticoagulante deberá ser reducida un tercio al comienzo del tratamiento y después si es necesario ajustarla gradualmente en función de los controles INR (International Normalised Ratio).

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa y otros fibratos

El riesgo de toxicidad muscular grave aumenta cuando el fenofibrato es utilizado en asociación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa o con otros fibratos. Esta asociación terapéutica debe utilizarse con precaución y se vigilará atentamente cualquier signo de toxicidad muscular (ver sección 4.4.)

Ciclosporina

Se han observado algunos casos graves de deterioro de la función renal, aunque reversibles, durante el tratamiento concomitante de fenofibrato y ciclosporina. Se controlará pues con especial atención la función renal de estos pacientes y se suspenderá el tratamiento con fenofibrato en caso de grave alteración de los parámetros biológicos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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 aparecen a las dosis de toxicidad materna (ver 5.3). El riesgo potencial para los humanos no es conocido. Por lo tanto, fenofibrato deberá ser administrado durante el embarazo sólo tras una cuidadosa valoración de la relación beneficio / riesgo.

No hay datos sobre la excreción del fenofibrato o de sus metabolitos en la leche materna. Por lo tanto, no se empleará en madres en periodo de lactancia

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Fenofibrato no influye sobre la capacidad para conducir vehículos ni utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Las frecuencias se han definido de la siguiente forma:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$),

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),

Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$),

Raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$),

Muy raras ($< 1/10,000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Exploraciones complementarias

Raras: Incrementos en creatinina y úrea sérica, los cuales son generalmente débiles

Trastornos de la sangre y del sistema sanguíneo

Raros: Disminuciones leves de las tasas de hemoglobina y leucocitos

Trastornos del sistema nervioso

Raros: Cefalea, astenia sexual

Trastornos del oído y del laberinto

Raros: Vértigo

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raros: Neumopatías intersticiales

Trastornos gastrointestinales

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

Poco frecuentes: Pancreatitis*

Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos:

Frecuentes: Reacciones como eritemas, pruritos, urticaria o reacciones de fotosensibilidad

Raros: Alopecia

Muy raros: Fotosensibilidad cutánea con eritema, formación de vesículas o nódulos de las partes de la piel expuestas a los rayos solares o a la luz UV artificial (lámparas solares) en casos individuales (incluso varios meses después de la suspensión del tratamiento)

Trastornos musculares, de los tejidos conjuntivos y de los huesos:

Raros: Toxicidad muscular (mialgia difusa, miositis, calambres musculares y debilidad muscular)

Muy raros: Rabdomiólisis

Trastornos cardíacos y vasculares

Poco frecuentes: Tromboembolismo (tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda)*.

Trastornos generales

Raros: Fatiga

Trastornos hepatobiliares :

Frecuentes: Se ha observado en algunos pacientes elevaciones moderadas del nivel de las transaminasas séricas pero raramente interfieren con el tratamiento (ver sección 4.4.)

Poco frecuentes: Se ha informado del desarrollo de cálculos biliares

Muy raros: Se han dado muy raramente episodios de hepatitis. En caso de aparición de síntomas indicativos de hepatitis (tales como ictericia, prurito) se deben realizar nuevos análisis clínicos para su confirmación y se suspenderá el tratamiento con fenofibrato si fuese necesario (ver sección 4.4.)

* En el estudio FIELD, ensayo controlado aleatorio con placebo realizado con 9795 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se observó un aumento de casos de pancreatitis, estadísticamente significativo, en los pacientes tratados con fenofibrato *versus* los pacientes tratados con placebo (0,8% versus 0,5%; $p = 0,031$). En el mismo estudio, se observó un aumento en la incidencia de embolismo pulmonar, estadísticamente significativo (0,7% en el grupo placebo versus 1,1% en el grupo fenofibrato; $p = 0,022$) y un aumento de trombosis venosa profunda, estadísticamente no significativo (placebo: 1,0 % [48/4900 pacientes] versus fenofibrato 1.4% [67/4895 pacientes]; $p = 0,074$).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano website:

www.notificaram.es

4.9 Sobredosis

No se ha relatado ningún caso de sobredosificación. No se conoce ningún antídoto específico. En caso de sobredosificación, recurrir al tratamiento sintomático e instaurar las medidas de soporte necesarias. El fenofibrato no puede ser eliminado por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes hipolipemiantes/ Reductores de las tasas de colesterol y triglicéridos / Fibratos.
Código ATC: C10 AB 05

Las propiedades hipolipemiantes del fenofibrato observadas en la práctica clínica han sido explicadas *in vivo* en los ratones humanizados y sobre cultivos de hepatocitos humanos por la activación del receptor de la actividad proliferativa de los peroxisomas “Peroxisome Proliferator Activated Receptor type α = PPAR α ”. Gracias a este mecanismo, que hace disminuir la producción de apoproteína C-III, el fenofibrato aumenta la lipólisis y la eliminación plasmática de las partículas ricas en triglicéridos por activación de la lipoproteín-lipasa y reduciendo la producción de la apoproteína CIII. La activación del PPAR α conduce igualmente a un aumento de la síntesis de las apoproteínas A-I y A-II y del HDL-colesterol.

Los estudios epidemiológicos han demostrado una correlación positiva entre los niveles lipídicos séricos y un riesgo aumentado de enfermedad coronaria cardíaca. El control de esta dislipidemia es el fundamento del tratamiento con fenofibrato. Sin embargo, los posibles beneficios y las consecuencias a largo plazo de los agentes usados en las hiperlipidemias son todavía motivo de discusión científica. En consecuencia, los presuntos efectos beneficiosos del fenofibrato sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular aún no están probados.

Consecuentemente, los estudios con fenofibrato muestran niveles de LDL-colesterol y VLDL-colesterol. Los niveles de HDL-colesterol se ven frecuentemente incrementados. Los niveles de triglicéridos se ven también reducidos. Esto da como resultado un descenso del ratio de las lipoproteínas de baja y muy baja densidad a las lipoproteínas de alta densidad, que se ha correlacionado con una disminución del riesgo aterogénico en estudios epidemiológicos. Los niveles de apolipoproteína-A y apolipoproteína-B se alteran en paralelo con los niveles de HDL y LDL y VLDL respectivamente.

Se ha observado una regresión de la xantomatosis durante el tratamiento con fenofibrato.

Los niveles de ácido úrico plasmático están aumentados en un 20% de los pacientes hiperlipidémicos, particularmente en aquellos con fenotipo IV. El fenofibrato tiene un efecto uricosúrico y tiene por tanto un efecto beneficioso adicional en estos pacientes.

Los pacientes con los niveles aumentados de fibrinógeno y Lp (a) han mostrado reducciones significativas en estas medidas durante los ensayos clínicos con fenofibrato.

Existe la evidencia de que el tratamiento con fibratos puede reducir los casos de enfermedad cardíaca coronaria pero no ha demostrado disminuir todas las causas de mortalidad en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El producto inalterado no se encuentra a nivel plasmático. El metabolito plasmático mayor es el ácido

fenofibrico. Se alcanza una concentración plasmática máxima al cabo de 5 horas de su ingestión.

La concentración plasmática media es del orden de 15 microgramos/ml para una posología de una cápsula de fenofibrato micronizado de 200 mg, equivalente a las cápsulas de 67 mg.

Esta tasa es estable a lo largo de los tratamientos prolongados.

El ácido fenofibrico está fuertemente asociado a la albúmina plasmática y puede desplazar las antivitaminas K de los lugares de fijación proteínicos y potenciar su efecto anticoagulante.

Semi-vida plasmática

La semi-vida plasmática de eliminación del ácido fenofibrico es del orden de 20 horas.

Metabolismo y eliminación

La eliminación se realiza esencialmente por vía urinaria: 70% en 24 horas, 88% en 6 días, al final de los cuales alcanza el 93%. El fenofibrato se elimina mayoritariamente en forma de ácido fenofibrico y de su derivado glucuroconjugado.

Estudios cinéticos, después de dosis repetidas, permiten afirmar que el producto no se acumula.

El ácido fenofibrico no se elimina en el curso de la hemodiálisis.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad crónica no presentaron datos relevantes en cuanto a la toxicidad específica del fenofibrato.

Los estudios de mutagenicidad del fenofibrato fueron negativos.

Se han observado a altas dosis, en ratas y ratones, tumores hepáticos atribuibles a la proliferación de peroxisomas. Estos cambios son específicos a los roedores, no habiéndose observado éstos en otras especies animales. No tienen relevancia para su uso terapéutico en humanos.

Estudios realizados en ratones, ratas y conejos no han puesto en evidencia ningún efecto teratogénico. 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

Laurilsulfato sódico

Povidona (K-25)

Almidón de maíz, pregelatinizado

Crospovidona (Tipo A)

Croscarmelosa sódica

Almidón glicolato sódico (de patata)

Silice coloidal anhidra

Estearil fumarato sódico

Composición de la cápsula:

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

Allura rojo AC

Tinta impresa comestible que contiene shellac, óxido de hierro negro, propilenglicol

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad. Guarde los blisters en el cartonaje exterior

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases con blister transparente PVC/PVdC – aluminio:

Formatos de envases de 1, 28, 30, 50, 60, 84, 90 ó 100 cápsulas de gelatina dura.

Puede que no todos los formatos estén comercializados.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.

C/Anabel Segura 11, Edificio Albatros B, 1ª Planta

28108 Alcobendas, Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

72705

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Mayo 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2013