LIPO PLUS®
FENOFIBRATO MICRONIZADO

CAPSULAS

Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULA
Cada cápsula contiene:
Fenofibrato micronizado..... 200 mg
Crospovidona, lauril sulfato de sodio, sílice coloidal, glicolato sódico de almidón, estearato de magnesio, povidona y almidón de maíz..... c.s.

ACCION TERAPEUTICA
Numerosos estudios clínicos han demostrado que los niveles elevados de colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y apolipoproteína B (apoB), así como los niveles disminuídos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y su complejo de transporte, apolipoproteína A (apoAI y apoAII), se asocian con el desarrollo de aterosclerosis. Las investigaciones epidemiológicas han establecido que la morbilidad y mortalidad cardiovascular varían directamente con el nivel de colesterol total, LDL-C y triglicéridos, e inversamente con el nivel de HDL-C. El efecto independiente de aumentar el HDL-C o reducir los triglicéridos sobre el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular no ha sido determinado.
El ácido fenofíbrico, el metabolito activo del fenofibrato, produce reducciones del colesterol total, LDL-C, apolipoproteína B, triglicéridos totales y lipoproteína rica en triglicéridos (VLDL) en los pacientes tratados. Además, el tratamiento con fenofibrato da como resultado aumento de HDL y de las apoproteínas apoAI y apoAII.

INDICACIONES
Tratamiento de la hipercolesterolemia
LIPO PLUS® está indicado como terapia adyuvante de la dieta para reducir el LDL-C, colesterol total, los triglicéridos y apoB, y aumentar el HDL-C en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta (Tipos IIa y IIb de Fredrickson).
Los medicamentos para modificar los lípidos deben usarse sumados a una dieta restringida en grasas saturadas y colesterol cuando la respuesta a la dieta e intervenciones no farmacológicas solas ha sido inadecuada.
Tratamiento de la hipertrigliceridemia
LIPO PLUS® está también indicado como terapia adyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes adultos con hipertrigliceridemia (hiperlipemia de Tipo IV y V de Fredrickson). La mejoría del control glucémico en pacientes diabéticos con quilomicronemia en ayunas usualmente reducirá los triglicéridos en ayunas y eliminará la quilomicronemia, obviando por lo tanto la necesidad de intervención farmacológica. Los niveles marcadamente elevados de triglicéridos séricos (por ejemplo, más de 2.000 mg/dl) pueden aumentar el riesgo de desarrollar pancreatitis. El efecto de la terapia con LIPO PLUS® sobre la reducción de este riesgo no ha sido adecuadamente estudiado.
La terapia medicamentosa no está indicada para pacientes con hiperlipoproteinemia Tipo I, que tienen elevación de quilomicrones y triglicéridos plasmáticos, pero con niveles normales de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). La inspección del plasma refrigerado durante 14 horas es útil para distinguir la hiperlipoproteinemia de Tipos I, IV y V.
El tratamiento inicial de la dislipidemia es la dietoterapia específica para el tipo de anormalidad de las lipoproteínas. El exceso de peso y el consumo de alcohol pueden ser factores importantes en la hipertrigliceridemia y se los debe atender antes de cualquier terapia con drogas. El ejercicio físico puede ser una medida auxiliar importante. Las enfermedades que pueden contribuir a hiperlipidemia, como el hipotiroidismo y la diabetes mellitus, se deben investigar y tratar adecuadamente. La terapia estrogénica, los diuréticos tiazídicos y los betabloqueantes se asocian a veces con aumentos masivos de los triglicéridos plasmáticos, especialmente en sujetos con hipertrigliceridemia familiar. En tales casos, la interrupción del agente etiológico específico puede obviar la necesidad de terapia medicamentosa específica de la hipertrigliceridemia.
El uso de drogas se debe considerar sólo cuando se han realizado intentos razonables de obtener resultados satisfactorios con métodos no farmacológicos. Si se decide usar drogas, se debe instruir al paciente de que ello no reduce la importancia de la adherencia a la dieta (ver ADVERTENCIAS).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS
Farmacodinamia
Los efectos observados del ácido fenofíbrico en la práctica clínica han sido explicados *in vivo* en ratones transgénicos e *in vitro* en cultivos de hepatocitos humanos por la activación del receptor peroxisómico activado por proliferadores α (PPARα). A través de este mecanismo, el fenofibrato aumenta la lipólisis y la eliminación de partículas ricas en triglicéridos del plasma al activar a la lipoproteínlipasa y reducir la producción de apoproteína C-III (un inhibidor de la actividad de lipoproteínlipasa).
La caída resultante de los triglicéridos produce una alteración del tamaño y composición de LDL, de partículas pequeñas y densas (que se cree son aterogénicas por su susceptibilidad a la oxidación) a partículas grandes menos densas. Estas partículas más grandes tienen mayor afinidad por los receptores de colesterol y son catabolizadas rápidamente. La activación de PPARα también induce un aumento de la síntesis de apoproteínas A-I, A-II y HDL-C.
Farmacocinética
Absorción
La biodisponibilidad absoluta del fenofibrato no puede ser determinada porque el compuesto es virtualmente insoluble en medio acuoso apropiado para inyección. No obstante, el fenofibrato es bien absorbido desde el tracto gastrointestinal. Luego de la administración oral en voluntarios sanos, aproximadamente el 60 % de una dosis única de fenofibrato radiomarcado apareció en la orina, principalmente como ácido fenofíbrico y su conjugado glucurónico, y el 25 % se excretó en las heces. Las concentraciones plasmáticas máximas (C$_{máx}$) de ácido fenofíbrico ocurren dentro de las 6 a 8 horas luego de la administración.
La exposición al ácido fenofíbrico en plasma, de acuerdo a la C$_{máx}$ y el área bajo la curva, no varía significativamente cuando se administra fenofibrato micronizado con las comidas o en ayunas.
Distribución
Con dosis múltiples de fenofibrato, el estado estacionario del ácido fenofíbrico se alcanza dentro de los 9 días. Las concentraciones plasmáticas de ácido fenofíbrico en el estado estacionario son aproximadamente el doble de las alcanzadas luego de una dosis única. La unión a las proteínas séricas es de aproximadamente 99 % en sujetos normales e hiperlipidémicos.
Metabolismo
Luego de la administración oral, el fenofibrato es rápidamente hidrolizado por esterasas al metabolito activo, ácido fenofíbrico; no se detecta fenofibrato inalterado en el plasma.
El ácido fenofíbrico es principalmente conjugado con ácido glucurónico y luego excretado en la orina. Una pequeña cantidad de ácido fenofíbrico es reducida a nivel del carbonilo al metabolito benzhidrol que, a su vez, es conjugado con ácido glucurónico y excretado en la orina.
Los datos de metabolismo *in vivo* indican que ni el fenofibrato, ni el ácido fenofíbrico sufren metabolismo oxidativo en grado significativo (por ejemplo, a través del citocromo P450).
Excreción
Luego de la absorción, el fenofibrato es excretado en la orina en forma de metabolitos, principalmente ácido fenofíbrico y glucurónido del ácido fenofíbrico. Luego de la administración de fenofibrato radiomarcado, aproximadamente el 60 % de la dosis apareció en la orina y el 25 % fue excretado en las heces.
El ácido fenofíbrico es eliminado con una vida media de 20 horas, lo que permite la administración una vez al día.
Poblaciones especiales
Geriatría
En ancianos de 77 a 87 años de edad, la depuración oral del ácido fenofíbrico luego de una dosis oral única de fenofibrato fue de 1,2 l/h, en comparación con 1,1 l/h en adultos jóvenes. Esto indica que se puede usar un régimen de dosificación similar en ancianos.
Pediatría
LIPO PLUS® no ha sido estudiado en pacientes pediátricos.
Sexo
No se han observado diferencias farmacocinéticas entre hombres y mujeres.
Raza
No se ha estudiado la influencia de la raza sobre la farmacocinética del fenofibrato, pero el fenofibrato no es metabolizado por enzimas conocidas por mostrar variabilidad interétnica. Por lo tanto, las diferencias farmacocinéticas interétnicas son muy improbables.

Insuficiencia renal
La farmacocinética del ácido fenofíbrico ha sido examinada en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa. Los pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina $\leq$ 30 ml/min) mostraron un aumento de 2,7 veces en la exposición a ácido fenofíbrico y aumento de la acumulación de ácido fenofíbrico durante la dosificación crónica en comparación con sujetos sanos. Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina de 30 - 80 ml/min) tuvieron una exposición similar pero un aumento de la vida media de ácido fenofíbrico en comparación con los sujetos sanos. Sobre la base de estos hallazgos, se debe evitar el uso de LIPO PLUS® en pacientes con insuficiencia renal.
Insuficiencia hepática
No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática.
Interacciones medicamentosas
Estudios *in vitro* usando microsomas hepáticos humanos indican que el fenofibrato y el ácido fenofíbrico no son inhibidores de las isoformas del citocromo (CYP) P450 CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 o CYP1A2. Son inhibidores débiles de CYP2C8, CYP2C19 y CYP2A6 e inhibidores débiles a moderados de CYP2C9 a concentraciones terapéuticas (ver PRECAUCIONES).

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION
Los pacientes deben comenzar a recibir una dieta hipolipemiante apropiada antes de indicarse LIPO PLUS® y deben continuarla durante el tratamiento con el producto. Las cápsulas de LIPO PLUS® pueden administrarse independientemente de las comidas. La dosis de LIPO PLUS® es de 1 cápsula, 1 vez al día.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad conocida al fenofibrato o a cualquiera de los componentes del producto.
Insuficiencia renal o hepática severa, incluyendo cirrosis biliar primaria, y pacientes con anormalidades persistentes no explicadas de la función hepática.
Enfermedad preexistente de la vesícula biliar.

ADVERTENCIAS
Función hepática
El fenofibrato en dosis terapéuticas se ha asociado con aumento de las transaminasas séricas (AST [GOT] o ALT [GPT]). En un análisis de 10 ensayos controlados con placebo, ocurrió aumento > 3 veces el límite superior normal en 5,3 % de los pacientes que recibieron fenofibrato versus 1,1 % de los pacientes tratados con placebo.
Cuando se continuaron las determinaciones de transaminasas, ya sea luego de la interrupción del tratamiento o durante el tratamiento continuado, por lo general se observó un retorno a los niveles normales. La incidencia de aumento de transaminasas relacionada con la terapia con fenofibrato parece estar relacionada con la dosis. Se ha reportado hepatitis hepatocelular, crónica activa y colestásica asociada con la terapia con fenofibrato al cabo de exposiciones durante semanas a varios años. En casos extremadamente raros, se ha informado cirrosis en asociación con hepatitis crónica activa.
Se debe monitorear regularmente la función hepática, incluyendo la determinación de ALT sérica, durante la terapia con LIPO PLUS® y el tratamiento se debe interrumpir si los niveles enzimáticos persisten por encima de 3 veces el límite superior normal.
Colelitiasis
Como ocurre con el clofibrato y el gemfibrozil, el fenofibrato puede aumentar la excreción de colesterol en la bilis, llevando a la colelitiasis. Si se sospecha de colelitiasis, está indicado estudiar la vesícula. Se debe interrumpir la terapia con LIPO PLUS® si se encuentran cálculos biliares.
Uso concomitante de anticoagulantes orales
Se debe tener precaución cuando se administran anticoagulantes conjuntamente con LIPO PLUS®, dada la potenciación de la prolongación del tiempo de protrombina/RIN de los anticoagulantes de tipo cumarina. La dosis del anticoagulante debe reducirse para mantener el tiempo de protrombina/RIN en el nivel deseado para prevenir complicaciones hemorrágicas. Se aconseja determinar con frecuencia el tiempo de protrombina/RIN hasta que se haya establecido claramente que éste se ha estabilizado.
Uso concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa
El uso combinado de LIPO PLUS® e inhibidores de la HMG-CoA reductasa debe evitarse, a no ser que sea probable que los beneficios de la reducción adicional de los lípidos superen el aumento del riesgo de esta combinación.
Morbimortalidad
El efecto del fenofibrato sobre la morbilidad y mortalidad coronaria y la mortalidad no cardiovascular no ha sido establecido.
En un estudio aleatorizado de 5 años, controlado con placebo, en 9.795 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el fenofibrato demostró una reducción no significativa del 11 % en el riesgo relativo de eventos coronarios (variable primaria) (hazard ratio [HR] 0,89, intervalo de confianza 95 % [IC95 %] 0,75 - 1,05, P = 0,16) y una reducción significativa del 11 % en los eventos cardiovasculares totales (HR 0,89, IC95 % 0,80 - 0,99, P = 0,04). Hubo un aumento no significativo de la mortalidad total y coronaria, del 11 % (HR 1,11, IC95 % 0,95 - 1,29, P = 0,18) y 19 % (HR 1,19, IC95 % 0,90 - 1,57, P = 0,22), respectivamente, con fenofibrato en comparación con placebo.
En un extenso estudio de pacientes con infarto de miocardio previo tratados durante 5 años con clofibrato, no hubo diferencia en la mortalidad entre el grupo de clofibrato y placebo. Hubo, sin embargo, una diferencia en la tasa de colelitiasis y colecistitis que requirió cirugía entre los 2 grupos (3,0 versus 1,8 %).
Dadas las similitudes químicas, farmacológicas y clínicas entre fenofibrato, clofibrato y gemfibrozil, los hallazgos adversos con estos otros fibratos podrían aplicarse también a fenofibrato.
En un estudio realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), 5.000 sujetos sin enfermedad coronaria conocida fueron tratados con clofibrato o placebo durante 5 años y seguidos durante 1 año más. Hubo una mortalidad por cualquier causa ajustada mayor en el grupo de clofibrato en comparación con el grupo placebo (5,70 versus 3,96 %, P < 0,01). El exceso de mortalidad fue debido a un aumento del 33 % en las causas no cardiovasculares, incluyendo cáncer, complicaciones postcolecistectomía y pancreatitis. Este hallazgo parece confirmar el mayor riesgo de enfermedad de la vía biliar encontrado en el otro estudio.
En un extenso estudio de hombres de mediana edad sin antecedentes de enfermedad coronaria, los sujetos recibieron placebo o gemfibrozil durante 5 años, con una extensión abierta de 3,5 años más. La mortalidad total fue numéricamente más alta en el grupo de gemfibrozil, pero no alcanzó significación estadística (P = 0,19). Aunque hubo una tendencia a mayor mortalidad por cáncer en el grupo de gemfibrozil (P = 0,11), se diagnosticó cáncer (excluyendo carcinoma basocelular) con igual frecuencia en ambos grupos. Dado el tamaño limitado del estudio, el riesgo de muerte por cualquier causa no fue diferente del observado en los datos de seguimiento a 9 años del estudio de la OMS. Del mismo modo, el exceso numérico de cirugías de vesícula en el grupo de gemfibrozil no difirió estadísticamente del observado en el estudio de la OMS.
En el componente de prevención secundaria del estudio anterior, los hombres excluidos del estudio de prevención primaria debido a enfermedad coronaria conocida o sospechada recibieron gemfibrozil o placebo durante 5 años. Aunque las muertes de causa cardíaca tendieron a ser más en el grupo de gemfibrozil, la diferencia no fue estadísticamente significativa (HR 2,2, IC95 % 0,94 - 5,05). La tasa de cirugía biliar no difirió significativamente entre los grupos, pero tendió a ser mayor en el grupo de gemfibrozil (1,9 versus 0,3 %, P = 0,07). Hubo una diferencia estadísticamente significativa en el número de apendicectomías (6/311 en el grupo de gemfibrozil versus 0/317 en el grupo placebo, P = 0,029).

PRECAUCIONES
Terapia inicial
Se deben realizar estudios de laboratorio para certificar que los niveles de lípidos son consistentemente anormales antes de instituir la terapia con fenofibrato. Se deben realizar todos los esfuerzos para controlar los lípidos séricos con una dieta apropiada, ejercicio, pérdida de peso en pacientes obesos y el control de problemas como la diabetes mellitus e hipotiroidismo que puedan contribuir a las anormalidades lipídicas. Las medicaciones que se sabe exacerban la hipertrigliceridemia (betabloqueantes, tiazidas, estrógenos) deben interrumpirse o cambiarse si es posible, antes de considerar la terapia medicamentosa para reducir los triglicéridos.
Continuación de la terapia
Se deben medir periódicamente los lípidos séricos durante la terapia inicial para establecer la dosis mínima efectiva de fenofibrato. El tratamiento se debe

BETA
TECNOLOGIA
FARMACEUTICA
INNOVADORA

LABORATORIOS BETA S.A.
Av. San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.
Director Técnico: Gustavo R. Potes - Farmacéutico.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio
de Salud. Certificado Nº 55.726.
Elaborado en Ruta 5 Nº 3753 -
Parque Industrial - La Rioja.

255221-a

interrumpir en pacientes que no tienen una adecuada respuesta al cabo de 2 meses de terapia con la dosis máxima recomendada.

Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis en pacientes que recibían fenofibrato, gemfibrozil y clofibrato. Esto puede representar falta de eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia severa, un efecto directo de la droga o un fenómeno secundario mediado por cálculos de la vía biliar con obstrucción del colédoco.

Reacciones de hipersensibilidad

Han ocurrido muy raramente reacciones de hipersensibilidad aguda incluyendo rash cutáneo severo que requirió hospitalización y tratamiento con corticoides durante el tratamiento con fenofibrato, incluyendo raros reportes de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. En ensayos controlados, se observó urticaria en 1,1 versus 0 % y rash en 1,4 versus 0,8 % de los pacientes con fenofibrato y placebo, respectivamente.

Alteraciones hematológicas

Se han observado reducciones leves a moderadas de la hemoglobina, hematocrito y leucocitos luego de iniciar la terapia con fenofibrato. No obstante, los niveles se estabilizan durante la administración a largo plazo. Se han recibido informes espontáneos extremadamente raros de trombocitopenia y agranulocitosis durante la farmacovigilancia. Se recomiendan controles hematológicos periódicos durante los primeros 12 meses de terapia con LIPO PLUS®.

Alteraciones musculares

El uso de fibratos solos, incluyendo fenofibrato, puede ocasionalmente asociarse con miopatía. El tratamiento con drogas de la clase fibratos ha sido asociado raramente con rabdomiolisis, usualmente en pacientes con función renal alterada. Se debe considerar la posibilidad de miopatía en cualquier paciente con mialgias difusas o debilidad y/o elevaciones marcadas de CPK.

Se debe aconsejar a los pacientes que informen rápidamente el dolor o debilidad muscular no explicados, particularmente si se acompaña de malestar y fiebre. Se debe evaluar el nivel de CPK en los pacientes con estos síntomas y se debe interrumpir la terapia con fenofibrato si hay elevación marcada de CPK o se diagnostica miopatía.

Enfermedad tromboembólica venosa

En un ensayo clínico, hubo 48 eventos de trombosis venosa profunda en el grupo placebo (n = 4.900) y 67 en el de fenofibrato (n = 4.895) (P = 0,074); ocurrieron 32 eventos de tromboembolismo pulmonar en el grupo placebo y 53 en el de fenofibrato (P = 0,022).

En un ensayo clínico, una mayor proporción de los pacientes que recibieron clofibrato experimentaron tromboembolismo pulmonar fatal o no fatal definido o sospechado o tromboflebitis que aquellos en el grupo placebo (5,2 versus 3,3 % a los 5 años; P < 0,01).

Creatinina sérica

Se han reportado elevaciones de la creatinina sérica en pacientes tratados con fenofibrato. Estas elevaciones tienden a retornar al nivel basal luego de discontinuar el fenofibrato. Se desconoce la significación clínica de estas observaciones.

Interacciones medicamentosas

Anticoagulantes orales

Se debe tener precaución cuando se administran anticoagulantes de tipo cumarínico junto con fenofibrato. La dosis del anticoagulante se debe reducir para mantener el tiempo de protrombina/RIN en el nivel deseado para prevenir complicaciones hemorrágicas. Se recomiendan determinaciones frecuentes del tiempo de protrombina/RIN hasta que se haya establecido claramente que el tiempo de protrombina/RIN se ha estabilizado.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

La administración concomitante del equivalente a 200 mg de fenofibrato micronizado y 40 mg de pravastatina, 1 vez al día durante 10 días aumentó la $C_{máx}$ y el AUC de pravastatina 36 % (rango entre 69 % de disminución y 321 % de aumento) y 28 % (rango entre 54 % de disminución y 128 % de aumento), respectivamente, y el de 3α-hidroxi-iso-pravastatina 55 % (rango entre 32 % de disminución y 314 % de aumento) y 39 % (rango entre 24 % de disminución y 261 % de aumento), respectivamente.

El uso combinado de derivados del ácido fíbrico e inhibidores de la HMG-CoA reductasa ha sido asociado, en ausencia de marcada interacción farmacocinética, en numerosos reportes de casos, con rabdomiolisis, elevación marcada de los niveles de creatinfosfoquinasa (CPK) y mioglobinuria, que llevó en una alta proporción de los casos a insuficiencia renal aguda.

Resinas

Dado que los secuestradores de ácidos biliares pueden unirse a drogas administradas concurrentemente, los pacientes deben tomar LIPO PLUS® al menos 1 hora antes o 4 - 6 horas después de la resina secuestradora de ácidos biliares para evitar que se impida la absorción.

Ciclosporina

Dado que la ciclosporina puede provocar nefrotoxicidad con reducción del clearance de creatinina y aumento de la creatinina sérica y que la excreción renal es la principal vía de eliminación de los fibratos incluyendo el fenofibrato, hay un riesgo de interacción deletérea. Los beneficios y los riesgos de usar fenofibrato junto con inmunosupresores y otros agentes potencialmente nefrotóxicos deben ser considerados con cautela y se debe emplear la menor dosis efectiva.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

Se ha demostrado que el fenofibrato carece de potencial mutagénico en los siguientes ensayos: Ames, linfoma murino, aberración cromosómica y síntesis no programada de ADN en hepatocitos primarios de rata.

Se han realizado 2 estudios de carcinogenicidad en ratas con fenofibrato. En un estudio de 24 meses, se administraron 10, 45 y 200 mg/kg/día de fenofibrato, aproximadamente 0,3; 1 y 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH), basada en la comparación de la superficie corporal (mg/m2). Con la dosis de 200 mg/kg/día (6 veces la DMRH), la incidencia de carcinomas hepáticos aumentó significativamente en ambos sexos. Hallazgos similares fueron registrados en ratones macho con 3 veces la DMRH. En ratas macho, se observó un aumento estadísticamente significativo de carcinomas pancreáticos con 1 y 6 veces la DMRH y de adenomas pancreáticos y tumores testiculares benignos de células intersticiales con la dosis de 6 veces la DMRH. En un segundo estudio en otra cepa de ratas, dosis de 10 y 60 mg/kg/día (0,3 y 2 veces la DMRH) produjeron aumentos significativos en la incidencia de adenomas acinares pancreáticos en ambos sexos y de tumores testiculares de células intersticiales en machos con 2 veces la DMRH.

Estudios de microscopía electrónica han demostrado proliferación peroxisómica luego de la administración de fenofibrato en ratas. No se ha realizado un estudio adecuado para evaluar proliferación peroxisómica en humanos, pero se han observado cambios en la morfología y el número de peroxisomas en humanos luego del tratamiento con otros miembros de la clase de los fibratos cuando se compararon las biopsias hepáticas antes y después del tratamiento en el mismo individuo.

En estudios de fertilidad en ratas, se administró fenofibrato oral desde 61 días antes del apareamiento a los machos y a las hembras desde 15 días antes del apareamiento hasta el destete; no hubo efecto adverso sobre la fertilidad con dosis de hasta 300 mg/kg/día (alrededor de 10 veces la DMRH).

Embarazo

Categoría C.

No se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. No se aconseja el uso de fenofibrato durante el embarazo a menos que los beneficios potenciales justifiquen los posibles riesgos para el feto.

En ratas hembra que recibieron dosis orales de 15, 75 y 300 mg/kg/día de fenofibrato desde 15 días antes del apareamiento hasta el destete, se observó toxicidad materna con 0,3 veces la DMRH.

En ratas preñadas que recibieron dosis orales de 14, 127 y 361 mg/kg/día desde el día 6 - 15 de la gestación durante el período de organogénesis, no se observaron hallazgos adversos sobre el desarrollo con 14 mg/kg/día (menos de 1 vez la DMRH). A dosis más elevadas se observó evidencia de toxicidad materna.

En conejas preñadas que recibieron dosis orales por sonda de 15, 150 y 300 mg/kg/día desde el día 6 - 18 de la gestación durante el período de organogénesis y luego se les permitió el parto, se observaron fetos abortados con 150 mg/kg/día (10 veces la DMRH). No hubo anormalidades del desarrollo con 15 mg/kg/día (menos de 1 vez la DMRH).

En ratas preñadas tratadas con dosis orales de 15, 75 y 300 mg/kg/día desde el día 15 de la gestación hasta el día 21 de la lactancia (destete), se observó toxicidad materna con menos de 1 vez la DMRH.

Amamantamiento

Se desconoce si el fenofibrato se excreta en la leche. Dado que muchas drogas se excretan en la leche humana y la posibilidad de reacciones adversas serias a fenofibrato en el lactante, se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o la administración de fenofibrato, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

Se sabe que el ácido fenofíbrico se excreta sustancialmente por los riñones y el riesgo de reacciones adversas a la droga puede ser mayor en pacientes con deterioro de la función renal. La exposición a ácido fíbrico no se ve influida por la edad. No obstante, los pacientes ancianos tienen una mayor incidencia de deterioro renal, por lo que la selección de la dosis en ancianos debe realizarse sobre la base de la función renal (ver CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS, **Poblaciones especiales**, **Insuficiencia renal**). Los pacientes ancianos con función renal normal no requieren modificación de la dosis.

REACCIONES ADVERSAS

Los eventos adversos reportados por el 2 % o más de los pacientes tratados con fenofibrato durante los ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo, independientemente de la causalidad, se listan en la siguiente tabla. Los eventos adversos llevaron a la interrupción del tratamiento en el 5,0 % de los pacientes tratados con fenofibrato y en el 3,0 % de aquellos que recibieron placebo. Las alteraciones de la función hepática fueron los eventos más comunes, que llevaron al abandono del tratamiento en 1,6 % de los pacientes en ensayos doble ciego.

SISTEMA **Evento adverso**	**Fenofibrato*** **(N = 439)**	**Placebo** **(N = 365)**
GENERALES		
Dolor abdominal	4,6 %	4,4 %
Dolor de espalda	3,4 %	2,5 %
Cefalea	3,2 %	2,7 %
Astenia	2,1 %	3,0 %
Síndrome gripal	2,1 %	2,7 %
DIGESTIVO		
Anormalidades del hepatograma	7,5 %**	1,4 %
Diarrea	2,3 %	4,1 %
Náuseas	2,3 %	1,9 %
Constipación	2,1 %	1,4 %
METABOLICOS Y NUTRICIONALES		
Aumento de GPT	3,0 %	1,6 %
Aumento de CPK	3,0 %	1,4 %
Aumento de GOT	3,4 %**	0,5 %
RESPIRATORIO		
Trastorno respiratorio	6,2 %	5,5 %
Rinitis	2,3 %	1,1 %

* Dosis equivalente a 200 mg de fenofibrato micronizado

** Significativamente distinto de placebo

Otros eventos adversos reportados durante la farmacovigilancia o por 3 o más pacientes en ensayos controlados con placebo, o reportados en otros ensayos controlados o abiertos, independientemente de la causalidad se listan debajo.

Generales

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

Cardiovasculares

Angina de pecho, arritmia, fibrilación auricular, trastorno cardiovascular, trastorno coronario, electrocardiograma anormal, extrasístoles, hipertensión, hipotensión, migraña, infarto de miocardio, palpitaciones, trastorno vascular periférico, flebitis, taquicardia, várices, trastorno vascular, vasodilatación, eventos venosos tromboembólicos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) y extrasístoles ventriculares.

Digestivos

Anorexia, colecistitis, colelitiasis, colitis, diarrea, úlcera duodenal, dispepsia, eructos, esofagitis, flatulencia, gastritis, gastroenteritis, trastorno gastrointestinal, aumento del apetito, ictericia, hígado graso, náuseas, pancreatitis, úlcera péptica, trastorno rectal, hemorragia rectal, trastorno dental y vómitos.

Endocrinos

Diabetes mellitus.

Hemáticos y linfáticos

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

Análisis de laboratorio

Aumento de fosfatasa alcalina, aumento de bilirrubina, aumento de urea, aumento de creatinina, aumento de gama glutamil transpeptidasa, aumento de lactato deshidrogenasa, aumento de GOT y GPT.

Metabólicos y nutricionales

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

Musculoesqueléticos

Artralgia, artritis, artrosis, bursitis, trastorno articular, calambres en las piernas, mialgia, miastenia, miositis, rabdomiolisis y tenosinovitis.

Sistema nervioso

Ansiedad o nerviosismo, depresión, mareos, boca seca, hipertonía, insomnio, disminución de la libido, neuralgia, parestesias, somnolencia y vértigo.

Respiratorios

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

Piel y apéndices

Acné, alopecia, dermatitis de contacto, eczema, dermatitis fúngica, herpes simplex, herpes Zóster, rash maculopapular, trastorno ungueal, reacción de fotosensibilidad, prurito, rash, sudoración, trastorno cutáneo, úlcera cutánea y urticaria.

Sentidos especiales

Visión anormal, ambliopía, cataratas, conjuntivitis, dolor de oídos, trastorno ocular, otitis media y trastorno refractivo.

Urogenitales

Función renal anormal, cistitis, disuria, ginecomastia, trastorno prostático, embarazo no intencional, micción frecuente, urolitiasis y moniliasis vaginal.

SOBREDOSIFICACION

No hay tratamiento específico para la sobredosis de fenofibrato. Está indicado el tratamiento general de apoyo, incluyendo el monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico. Si está indicado, se debe eliminar la droga no absorbida mediante emesis o lavado gástrico; se deben observar las precauciones usuales para mantener la vía aérea. Debido a que el fenofibrato está altamente unido a las proteínas plasmáticas, no se debe considerar la hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital General de Niños **"Dr. Ricardo Gutiérrez"**
Tel.: (011) 4962-6666/2247.
Hospital General de Niños **"Dr. Pedro de Elizalde"**
Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063.
Hospital Nacional **"Prof. A. Posadas"**
Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.
Hospital de Pediatría **"Sor María Ludovica"**
Tel.: (0221) 451-5555.

PRESENTACION

Envases con 30 cápsulas.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 30 °C. Proteger de la humedad.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Ante cualquier duda consultar al 0-800-444-2382 (BETA).

Fecha de la última revisión: 08.10.