**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**FIBROLOW LIDOSE CÁPSULAS**

**COMPOSICIÓN**

Cada cápsula contiene:

Fenofibrato 160 mg.

Excipientes:

Lauril macrogolglicéridos, macrogol 20.000, hiprolosa, almidón glicolato de sodio, gelatina, óxido de hierro negro, óxido de hierro amarillo, dióxido de titanio, colorante azul FD&C N°2, óxido de hierro rojo, c.s.

Cada cápsula contiene:

Fenofibrato 200 mg.

Excipientes: Lauril macrogolglicéridos, macrogol 20.000, hiprolosa, gelatina, óxido de hierro negro, óxido de hierro amarillo, dióxido de titanio, colorante azul FD&C N°2, óxido de hierro rojo, c.s.

**FARMACOLOGÍA - MECANISMO DE ACCIÓN**

**Grupo farmacoterapéutico: Fibratos**

**Código ATC: C10AB05**

El fenofibrato es un derivado del ácido fíbrico, 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 (PPARα)”.

Gracias a la activación del PPARα, el fenofibrato aumenta la lipolisis y 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 PPARα favorece también 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. Además, 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 aterogénicas, trastorno común en los pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular isquémica.

Durante los ensayos clínicos llevados a cabo con fenofibrato, el nivel de colesterol total disminuyó entre el 20 y el 25%, el de los triglicéridos entre un 40 y un 55% y el del HDL-colesterol aumentó entre un 10 y un 30%. En 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 en las tasas de: 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 diabetes mellitus tipo 2.

Los depósitos de colesterol extravasculares (xantomas tendinosos y tuberosos) pueden sufrir bajo tratamiento con fenofibrato, una reducción importante e incluso una desaparición total.

Pacientes con elevados niveles de fibrinógeno tratados con fenofibrato presentaron una reducción significativa de este parámetro, igual que aquellos que tenían una elevada tasa de Lp(a). Otros marcadores de la inflamación como la Proteína C Reactiva disminuyeron con el tratamiento con fenofibrato.

El efecto uricosúrico del fenofibrato conduce a la reducción en un 25% aproximadamente del nivel de ácido úrico, reducción que puede beneficiar a los pacientes dislipidémicos con hiperuricemia.

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 epinefrina.

**PERFIL FARMACOCINÉTICO**

**Absorción:**

La concentración plasmática máxima (Cmax) se alcanza entre las 4 y 5 horas después de la administración oral. 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%).

**Metabolismo y excreción:**

Después de la administración oral, el fenofibrato se hidroliza rápidamente por esterasas al metabolito farmacológicamente activo, el ácido fenofíbrico. No puede detectarse fenofibrato inalterado en el plasma. El fenofibrato no es un sustrato para la isoforma CYP 3A4. No hay implicación de metabolismo hepático microsomal.

El fármaco se excreta principalmente 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 conjugado glucurónido. En pacientes ancianos, el aclaramiento plasmático total aparente del ácido fenofíbrico no está modificado.

Los estudios cinéticos realizados tras la administración de una dosis única y tratamiento continuo han demostrado que el fármaco no se acumula. El ácido fenofíbrico no se elimina por hemodiálisis.

La semi-vida plasmática de eliminación del ácido fenofíbrico es de aproximadamente 20 horas.

**INDICACIONES CLÍNICAS**

FIBROLOW Lidose está indicado como complemento de la dieta y del manejo no farmacológico (como ejercicio, reducción de peso) en los casos que se indica:

* Tratamiento de la hipertrigliceridemia grave con o sin niveles bajos de colesterol HDL.
* Hiperlipidemia mixta cuando las estatinas están contraindicadas o no sean toleradas por el paciente.
* Hiperlipidemia mixta junto con estatina en pacientes con alto riesgo cardiovascular, en los cuales no se ha logrado controlar adecuadamente los triglicéridos y el colesterol HDL.

**CONTRAINDICACIONES**

FIBROLOW Lidose está contraindicado en los siguientes casos:

* Hipersensibilidad a fenofibrato o a cualquiera de los componentes de este medicamento.
* Insuficiencia hepática (incluida cirrosis biliar y alteraciones persistentes e inexplicables de la función hepática).
* Insuficiencia renal crónica severa.
* Reacciones conocidas de fotosensibilidad o fototoxicidad durante el tratamiento con fibratos o ketoprofeno.
* Pancreatitis aguda o crónica con excepción de pancreatitis aguda causada por hipertrigliceridemia severa.
* Enfermedad de la vesícula biliar conocida.

**PRECAUCIONES – ADVERTENCIAS**

Causas de hiperlipemias

Las hipercolesterolemias secundarias causadas por diabetes mellitus de tipo 2 no controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemia, trastorno obstructivo hepático, tratamiento farmacológico, alcoholismo, deben ser adecuadamente tratadas antes de considerar el tratamiento con fenofibrato.

Se pueden observar hipercolesterolemias secundarias relacionadas al tratamiento farmacológico con diuréticos, agentes β-bloqueantes, estrógeno, progestágenos, anticonceptivos orales combinados, agentes inmunosupresores e inhibidores de la proteasa. En estos casos es preciso determinar si su hiperlipidemia es primaria o secundaria (los eventuales altos niveles lipídicos pueden ser causados por estos agentes terapéuticos).

Función hepática

Al igual que con otros agentes hipolipemiantes, se han observado aumentos de transaminasas en algunos pacientes. En la mayoría de los casos, estos aumentos fueron transitorios, leves y asintomáticos. 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 ASAT y ALAT superen más del triple del límite superior del valor normal.

Músculo

Se han observado bajo la administración de fibratos y otros agentes hipolipemiantes, casos de toxicidad muscular, incluyendo raramente 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 sin antecedentes de afecciones musculares. Esta combinación terapéutica se usará con precaución y se vigilará atentamente cualquier signo de toxicidad muscular.

El riesgo de desarrollar rabdomiólisis puede aumentar en pacientes con factores de predisposición a miopatías y/o rabdomiólisis, 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. Se deberá tener especial precaución con estos pacientes y sopesar cuidadosamente la relación entre los posibles beneficios y los riesgos de la terapia con fenofibrato.

Pancreatitis

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.

Función renal

El tratamiento deberá interrumpirse cuando los niveles de creatinina sean superiores al 50% del límite superior del valor normal. Se recomienda monitorizar los niveles de creatinina durante los 3 primeros meses del tratamiento.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se ha observado ningún efecto significante sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

**EMBARAZO Y LACTANCIA**

***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. Por lo tanto, fenofibrato deberá ser administrado en el embarazo sólo tras una cuidadosa valoración de la relación beneficio/riesgo.

**Lactancia:**

No hay datos sobre la excreción de fenofibrato o de sus metabolitos en la leche materna. Por consiguiente, fenofibrato no deberá ser administrado en madres en periodo de lactancia.

**REACCIONES ADVERSAS**

Se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas con las siguientes frecuencias: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a ≤1/100); raras (≥1/10.000 a ≤1/1.000); muy raras (≤1/10.000).

* Trastornos del sistema linfático y sanguíneo: *Raros*: disminuciones de las tasas de hemoglobina y leucocitos.
* Trastornos del sistema nervioso: *Raros*: astenia sexual.
* 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. *Muy raros*: se han notificado casos de pancreatitis durante el tratamiento con fenofibrato.
* Trastornos hepatobiliares: *Frecuentes*: se han observado en algunos pacientes elevaciones moderadas del nivel de las transaminasas séricas. *Poco frecuentes*: desarrollo de cálculos biliares. *Muy raros*: episodios de hepatitis. En caso de aparición de síntomas indicativos de hepatitis (tales como ictericia, prurito) se deben realizar controles de los parámetros hepáticos para su verificación y se suspenderá el tratamiento con fenofibrato si fuese necesario.
* Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos: *Poco frecuentes*: rash, prurito, urticaria o reacciones de fotosensibilidad. *Raros*: alopecia. *Muy raros:* fotosensibilidad cutánea con eritema, vesiculación o nodulación de las partes de la piel expuestas a los rayos solares o a la luz UV artificial (ej. lámparas solares) en ciertos casos individuales (incluso después de varios meses de tratamiento sin complicaciones).
* Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo: *Raros*: mialgia difusa, miositis, calambres musculares y debilidad muscular. *Muy raros*: rabdomiólisis.
* Exploraciones complementarias: *Poco frecuente:* aumento de creatinina y urea.

**INTERACCIONES**

Anticoagulantes orales: 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 anticoagulantes al iniciar el tratamiento con fenofibrato e ir ajustando gradualmente la dosis, si fuese necesario, en función de los controles INR (Internacional Normalised Ratio). Por lo tanto, no se recomienda esta combinación.

Ciclosporina: Se han observado algunos casos graves de deterioro de la función renal, aunque reversibles, durante el tratamiento concomitante de fenofifrato 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.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa y otros fibratos: El riesgo de toxicidad muscular 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.

Glitazonas:

Se han comunicado casos de reducción paradójica reversible de colesterol-HDL durante la administración concomitante de fenofibrato y glitazonas. Por lo tanto, se recomienda monitorizar el colesterol-HDL si se añade uno de estos tratamientos al otro e interrumpir el tratamiento si el colesterol-HDL es demasiado bajo.

Enzimas del citocromo P450:

Estudios *in vitro* con microsomas de hígado humano indican que tanto el fenofibrato como el ácido fenofíbrico no son inhibidores de las isoformas CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1, o CYP1A2 del citocromo (CYP) P450. Son inhibidores débiles de las isoformas CYP2C19 y del CYP2A6 e inhibidores con baja a moderada intensidad de la isoforma CYP2C9 a concentraciones terapéuticas.

Los pacientes a los que se les administra conjuntamente fenofibrato y medicamentos con un estrecho margen terapéutico metabolizados por CYP2C19, CYP2A6, y en especial CYP2C9, deben controlarse estrechamente y, si fuera necesario, se recomienda ajustar la dosis de estos medicamentos.

**SOBREDOSIS – TRATAMIENTO**

No se ha descrito ningún caso de sobredosificación. No se conoce ningún antídoto específico.

**Tratamiento general de la sobredosis:** En caso de sobredosis, recurrir al tratamiento sintomático e instaurar las medidas de soporte necesarias. El fenofibrato no puede ser eliminado del organismo por hemodiálisis.

**VIA DE ADMINISTRACIÓN - POSOLOGÍA**

Vía oral

**Dosis:** según prescripción médica.

**Dosis usual adultos:** La dosis recomendada es de una cápsula de FIBROLOW Lidose 160 o 200 mg una vez al día, durante una de las principales comidas.

Adultos mayores: se recomienda la dosis usual para adultos.

Pacientes pediátricos: No se ha establecido la seguridad y eficacia de fenofibrato en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles. Por lo tanto, no se recomienda el empleo de FIBROLOW Lidose en pacientes menores de 18 años.

Pacientes con deterioro de la función renal: es preciso reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con enfermedad renal crónica severa, no se recomienda el uso de FIBROLOW Lidose.

Pacientes con enfermedades hepáticas: No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática debido a falta de información.

**Bibliografía**

1. Folleto producto FENOFIBRATO, publicado por la EMEA con fecha Septiembre 2013.