

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FERBEX CÁPSULAS 200mg

1. DENOMINACIÓN:

Nombre: FERBEX

Forma Farmacéutica: Cápsulas duras

Principio activo: Fenofibrato

2. PRESENTACIÓN:

FERBEX CÁPSULAS 200 mg

Cada cápsula contiene:

Fenofibrato 200 mg

Excipientes c.s.: Lauril Sulfato de Sodio, Povidona, Almidón Pregelatinizado, Crospovidona Tipo A, Croscarmelosa Sódica, Almidón Glicolato de Sodio, Dióxido **de silicio** Sílica-Coloidal Anhidra, Estearil Fumarato de Sodio, **Colorante D&C Amarillo N°10, Colorante FD&C Rojo N°40, Dióxido de titanio, Óxido de Hierro amarillo, Gelatina, Goma Laca, Oxido de hierro negro, Propilenglicol, Hidróxido de potasio.**

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras – 200 mg de Fenofibrato – Cápsulas N° 1 de gelatina dura, formada por 2 piezas: tapa y cuerpo de color naranja rojizo, que contiene en su interior polvo blanco con pequeños aglomerados. Cada cápsula tiene impreso: FM 200 en tapa y cuerpo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones Terapéuticas

Ferbex cápsulas 200 mg (fenofibrato) está indicado como complemento de la dieta y del manejo no farmacológico (como ejercicio, pérdida de peso) en los casos que se indica:

-Tratamiento de hipertrigliceridemia grave con o sin colesterol HDL bajo.

-Hiperlipidemia mixta cuando las estatinas estén contraindicadas o no sean toleradas por el paciente.

-Hiperlipidemia mixta, junto a una estatina en pacientes con alto riesgo cardiovascular en los cuales no se ha logrado controlar adecuadamente los triglicéridos y el colesterol HD.

~~— 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.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**FERBEX CÁPSULAS 200mg****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, por lo tanto no se recomienda su administración.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**FERBEX CÁPSULAS 200mg****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 Ferbex (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 Rabdomiolisis. 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,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**FERBEX CÁPSULAS 200mg**

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 Rabdomiolisis puede aumentar en pacientes predispuestos 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.

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.).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**FERBEX CÁPSULAS 200mg***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:

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 ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Investigaciones:

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FERBEX CÁPSULAS 200mg

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: Rabdomiolisis

Trastornos vasculares:

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

Trastornos generales

Raros: Fatiga

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**FERBEX CÁPSULAS 200mg*****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.

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. Fenofibrato no puede ser eliminado por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: ~~Agentes modificadores de lípidos~~: 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**FERBEX CÁPSULAS 200mg**

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**FERBEX CÁPSULAS 200mg**

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 concentración es estable a lo largo de los tratamientos prolongados.

El ácido fenofíbrico 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 fenofíbrico 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%. Fenofibrato se elimina mayoritariamente en forma de ácido fenofíbrico y de su derivado glucuroconjugado.

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

El ácido fenofíbrico 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 de Fenofibrato.~~

~~Los estudios de mutagenicidad de 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.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FERBEX CÁPSULAS 200mg

6. Incompatibilidades

No procede.

7. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz, almacenado a no más de 25°C. Guarde los blisters en su estuche.

Fabricado por: TEVA OPERATIONS POLAND Sp. Z.o.o., Polonia

Importado por Laboratorio Chile S.A.