

SIM Express

FENOFIBRATO

Monografía e información para el paciente

Agente cardiovascular. Antihiperlipidémico. Código ATC: C10AB05

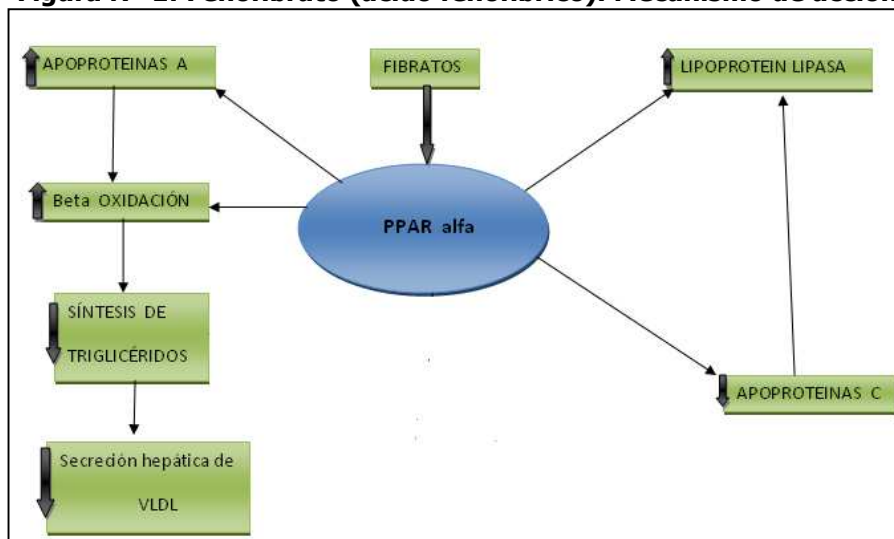
Mecanismo de acción

El *fenofibrato* es un pro-fármaco que se hidroliza a su forma farmacológicamente activa, el ácido fenofibrato.

El ácido fenofibrato **disminuye los triglicéridos** por estimulación de la β -oxidación de los ácidos grasos mediada por el receptor activado por proliferadores de peroxisomas alfa (PPAR α , siglas en inglés), incrementa la síntesis de lipoproteína lipasa (LPL) y disminuye la expresión de la lipoproteína Apo C III (un inhibidor de la actividad de la LPL). El incremento de la LPL promueve la eliminación de lipoproteínas con abundantes triglicéridos (VLDL). Figura N° 1

Por otra parte, el ácido fenofibrato **incrementa el HDL- Colesterol** al estimular la expresión de las lipoproteínas Apo AI y AII por parte del PPAR α . Figura N° 1

Figura N° 1: Fenofibrato (ácido fenofibrato). Mecanismo de acción



PPAR α : receptor activado por proliferadores de peroxisomas alfa. **VLDL**: Lipoproteínas de muy baja densidad.

El ácido fenofibrato tiene efectos antitrombóticos que incluyen inhibición de la coagulación e intensificación de la fibrinólisis. Estos efectos positivos también podrían resultar beneficiosos a nivel cardiovascular, por mecanismos no vinculados con su actividad hipolipemiante.

**Dosificación
Adultos**

La dosis de *fenofibrato* varía según la indicación, características fisicoquímicas de la droga (*fenofibrato* micronizado o no) y forma farmacéutica (liberación inmediata o prolongada). Se recomienda consultar el prospecto de cada producto.

Con respecto a la administración de este medicamento con o sin alimentos, la recomendación también varía de acuerdo al producto. Se recomienda consultar el prospecto de cada producto. Se sugiere utilizar la dosis efectiva más baja, según los valores de lípidos séricos. Se recomienda ir ajustando la dosis en intervalos de 4 a 8 semanas, en base a la respuesta clínica, hasta la dosis máxima indicada para el producto individual. El tratamiento debe suspenderse si no es efectivo en la dosis máxima luego de 2 meses de administración.

Niños

La seguridad y eficacia no han sido determinadas en pacientes pediátricos.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

En la insuficiencia renal leve a moderada, se sugiere iniciar el tratamiento con la menor dosis recomendada. La dosis puede ser ajustada después de evaluar la función renal y los niveles de lípidos en respuesta a la dosis inicial.

En la insuficiencia renal severa, el uso de *fenofibrato* está contraindicado para todos los tipos de formulaciones.

Pacientes con insuficiencia hepática

El *fenofibrato* está contraindicado en la enfermedad hepática activa, cirrosis biliar primaria y en casos de anormalidades de la función hepática persistente.

Personas de edad avanzada

La dosis inicial se debe determinar en base a la función renal.

Pacientes en diálisis

Su uso está contraindicado para todos los tipos de formulaciones.

Farmacocinética

Absorción: la biodisponibilidad oral es de 60 a 90%.

El *fenofibrato* micronizado se absorbe más rápidamente que la formulación estándar (NO micronizado); la forma micronizada confiere un aumento de aproximadamente 30% en la biodisponibilidad del ácido fenofíbrico, por ello la dosis diaria es más baja y se administra una vez al día.

Sobre la base de los niveles en sangre, 67 mg de *fenofibrato* micronizado son equivalentes a 100 mg de la formulación original (NO micronizado).

Distribución: el ácido fenofíbrico, se une a la albúmina sérica aproximadamente en un 99% o más. La unión a proteínas puede disminuir en la hiperbilirrubinemia severa pero puede permanecer inalterada en pacientes con insuficiencia renal.

Se encontraron altas concentraciones de ácido fenofíbrico en hígado, riñón e intestino.

Metabolismo: el *fenofibrato* durante la absorción digestiva, se hidroliza rápidamente y se forma el ácido fenofíbrico que tiene actividad farmacológica. El ácido fenofíbrico luego se metaboliza por glucuronidación en el hígado o en los riñones antes de su excreción renal. Además puede ser metabolizado a la "forma reducida del ácido fenofíbrico" antes de que ocurra la glucuronidación.

Excreción: renal, 60 a 93% (aproximadamente), dentro de los 6 días en forma de metabolitos, principalmente como ácido fenofíbrico y su conjugado glucuronato. Heces, 5 a 25%.

Tiempo de vida media: 20 a 22 horas (ácido fenofíbrico).

El tiempo de vida media de eliminación no fue diferente cuando se administró *fenofibrato* 100 mg o 67 mg de *fenofibrato* micronizado.

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la vida media de eliminación plasmática del ácido fenofíbrico se incrementa de 54 a 362 h.

La vida media de eliminación se incrementa con la edad (de 21 h en adultos jóvenes a 39 h en pacientes de edad avanzada). En pacientes con insuficiencia hepática y colestasis, la vida media es de 44,7 h y sin colestasis es de 54,6 h.

Dializable: No, debido a la extensa unión a proteínas.

Efectos adversos

Efectos cardiovasculares: la hiperhomocisteinemia fue asociada al tratamiento con *fenofibrato* y es un factor de riesgo cardiovascular.

Efectos dermatológicos: fotosensibilidad; se notificaron lesiones eritematosas pruríticas en zonas expuestas al sol luego de 2 semanas de haber iniciado tratamiento con *fenofibrato*.

Efectos endócrino-metabólicos: se reportó un caso de ginecomastia en un hombre de 56 años de edad.

En la etapa poscomercialización se ha reportado disminución severa de HDL-colesterol (tan baja como 2 mg/dL).

Efectos gastrointestinales: dolor abdominal (4,6%), constipación (2,1%), diarrea (2,3%), náuseas (2,3%).

Se ha notificado colecistitis, colelitiasis, ya que el *fenofibrato* puede aumentar significativamente el contenido de colesterol y fosfolípidos en la bilis y disminuir el contenido de ácido biliar, lo que puede resultar en un aumento de la saturación de colesterol en la bilis.

Se han notificado casos de pancreatitis.

Efectos hematológicos: trombosis de vena profunda (1%). Se han notificado casos de disminución de los niveles de hematocrito y de hemoglobina, disminución de los glóbulos blancos.

Efectos hepáticos: aumento de las transaminasas hepáticas ALT/SGPT (3%) y AST/SGOT (3,4%), prueba anormal de la función hepática (7,5%).

Se notificó un caso de hepatitis colestásica y casos de cirrosis, hepatitis, hepatotoxicidad.

Efectos musculoesqueléticos: dolor de espalda (3,4%), mialgia (1,6 % en estudios europeos de corto tiempo y 3,1% en estudios realizados en Estados Unidos).

Se asoció miopatía con los fibratos, incluyendo el *fenofibrato* y se ha reportado rabdomiolisis en raras ocasiones, usualmente en pacientes con daño en la función renal.

Efectos neurológicos: dolor de cabeza (3,2%).

Efectos psiquiátricos: se han recibido reportes de eventos adversos psiquiátricos asociados con el uso de fibratos.

Efectos renales: aumento de la creatinina sérica (12 a 27%); se han reportado casos de insuficiencia renal aguda, nefrotoxicidad.

Efectos reproductivos: impotencia (12,1%).

Efectos respiratorios: embolismo pulmonar (1%), rinitis (2,3%).

Embarazo

Fenofibrato ha sido clasificado por la **FDA como categoría C en el embarazo, en todos los trimestres** (estudios en animales han demostrado que el fármaco produce efectos teratogénicos o embriocida o ambos pero no existen estudios controlados en mujeres o estudios en mujeres y animales).

Se desconoce si el fármaco atraviesa la placenta.

Lactancia

El *fenofibrato* está contraindicado en mujeres durante la lactancia. Debe decidirse interrumpir la lactancia o interrumpir el *fenofibrato* teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

Precauciones

- Se recomienda el control de los niveles de HDL-C en los primeros meses de tratamiento con *fenofibrato*. Si ocurre un descenso del HDL-C severo, interrumpir la administración y controlar el HDL-C hasta que haya vuelto a los niveles de referencia; no reiniciar la terapia.
- Los pacientes con diabetes o con hipotiroidismo, tienen un mayor riesgo de miopatías, incluyendo rhabdomiolisis; la interrupción del tratamiento puede ser necesaria.
- Monitorear si se producen disminuciones de la lipoproteína Apo AI.
- Dado que se informaron casos de hepatitis hepatocelular crónica activa y colestásica, se recomienda el monitoreo de los parámetros hepáticos; puede ser necesaria la interrupción del tratamiento.
- Se han reportado aumentos en las transaminasas séricas (AST y ALT) de más de 3 veces el Límite Superior Normal relacionados con la dosis de *fenofibrato*; se recomienda el monitoreo y la interrupción del tratamiento si fuera necesario.
- Se recomienda el control de la creatinina sérica en pacientes con insuficiencia renal o con riesgo de insuficiencia renal, incluyendo los ancianos y los pacientes con diabetes.
- La insuficiencia renal leve a moderada aumenta el riesgo de miopatías, incluyendo rhabdomiolisis; se recomienda el monitoreo y ajuste de la dosis o interrupción del tratamiento si fuera necesario.
- Puede ocurrir aumento marcado de los niveles de creatinfosfoquinasa (CPK), puede ser necesario la discontinuación del tratamiento.
- Si se confirma la formación de cálculos biliares puede ocurrir colelitiasis, se recomienda suspender el tratamiento.
- Se han reportado casos de disminución de los glóbulos rojos y de la hemoglobina, agranulocitosis, trombocitopenia; se recomienda el monitoreo de los parámetros hematológicos.
- Se han reportado eventos tromboembólicos y reacciones de hipersensibilidad incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al *fenofibrato*, al ácido fenofibrato o a alguno de los componentes del producto.
- Alteraciones hepáticas activas, incluyendo cirrosis biliar y anomalía de la función hepática persistente inexplicable.
- Litiasis vesicular.
- Lactancia.
- Insuficiencia renal grave, incluidos los pacientes con enfermedad renal terminal o los que reciben diálisis.
- Embarazo (según prospectos).

Indicaciones Terapéuticas

Usos aprobados por la ANMAT

Hiperlipoproteinemias primarias del adulto, principalmente tipo IIa, IIb, IV y V. El tratamiento farmacológico siempre debe ser complementario de un régimen dietético hipograso.

Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia secundarias, cuando la respuesta a la dieta restringida en grasas ha sido inadecuada.

Usos aprobados por la FDA

- Hipercolesterolemia, hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta (Fredrickson tipo IIa, IIb), en adultos, tanto en monoterapia como tratamiento combinado.
- Hipertrigliceridemia, Fredrickson tipo IV y V, junto con dieta adecuada.

Productos comercializados actualmente en Argentina, que contienen *fenofibrato*:

Fenofibrato	Producto comercial	Laboratorio
No Micronizado	Fenobrate®	Sanofi-Aventis
	Procetoken®	Bernabó
Micronizado	Procetoken®	Bernabó
	Daunlip®	Química Montpellier S A
	Templaris®	Francelab S A
	Craveril®	Craveri S A I C
	Controlip®	Abbott
	Segren®	Casasco S A I C
	Liptuin®	Temis Lostaló S A
	Minuslip®	Ivax
Micronizado + ezetimiba	Minuslip Duo®	Ivax
Liberación Prolongada	Sclerofin U.D.®	Ivax
	Gadolip®	Gador S A
	Procetoken®	Bernabó

Bibliografía

- ANMAT. Vademécum Nacional de Medicamentos. [Fecha última consulta 01/12/2015]
- Brunton LL; Chabner B.; Knollmann B. Ed. Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Mc Graw Hill. 12º ed. México, 2012.
- Micromedex Inc-2015

Este material es de información general. Para cuestiones específicas se recomienda consultar el prospecto del producto correspondiente.

MÁS INFORMACIÓN

Una de las clasificaciones de las dislipemias es la Fredrickson (1963) modificada por la Organización Mundial de la Salud (1970), también llamada fenotípica. Dicha clasificación tiene en cuenta la lipoproteína y el lípido aumentado (Tabla N° 1). Resulta útil porque permite ordenar las hiperlipemias, aunque presenta importantes limitaciones como su incapacidad para diferenciar el origen y el mecanismo responsable de la alteración lipídica.

Tabla N° 1. Dislipemias Clasificación según Fredrickson. Organización Mundial de la Salud (1970)

Fenotipo	Triglicéridos	Colesterol Total	Lipoproteínas aumentadas	Aterogénesis
I	↑↑↑↑	Normal o ↑	Quilomicrones	Ninguna observada
IIa	Normal	↑↑↑	LDL	+++
IIb	↑	↑↑↑	VLDL y LDL	+++
III	↑↑	↑↑	β-VLDL (↑ IDL)	+++
IV	↑↑↑	Normal o ↑	VLDL	++
V	↑↑↑↑	↑	Quilomicrones y VLDL	+

Fuente: Fundación para el Estudio, la Prevención y el Tratamiento de la Enfermedad Vascul Ateroesclerótica (FEPREVA). 6º Curso de Capacitación de Posgrado a Distancia Síndrome Metabólico y Riesgo Vascul Setiembre 2011-Setiembre 2012 - Fisiopatología y diagnóstico bioquímico de las dislipemias.

FENOFIBRATO

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

¿Para qué se usa?

Este medicamento, perteneciente a un grupo comúnmente conocido como fibratos, se usa para reducir el nivel de grasas (lípidos) en la sangre como las denominadas triglicéridos, y para aumentar el colesterol “bueno” (HDL colesterol) en la sangre.

Se utiliza junto con la dieta, pérdida de peso y actividad física para reducir el riesgo de enfermedades cardio-cerebrovasculares (angina de pecho, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular).

¿Cómo se debe tomar?

Tome este medicamento a la misma hora cada día (en cualquier momento del día) con un vaso de agua. Algunos productos comerciales de fenofibrato deben tomarse con las comidas, en cambio los de otras marcas comerciales pueden tomarse con o sin alimentos. Consulte a su farmacéutico.

¿Qué hacer si se olvida de tomar una dosis?

Tome la dosis tan pronto como lo recuerde pero si falta poco tiempo para la próxima dosis, omita la olvidada y tome la siguiente a la hora habitual. Luego continúe regularmente.

¿Cómo se debe conservar este medicamento?

Mantenga este medicamento en su envase original y fuera del alcance de los niños. Almacénelo a temperatura ambiente, lejos del calor, la humedad y la luz directa (no en el baño ni en la cocina).

Consulte a su médico o a su farmacéutico si presenta...

Estreñimiento, diarrea, dolor de estómago, debilidad, dolor o sensibilidad en los músculos, dolor articular, fiebre, ampollas o descamación de la piel, prurito, náuseas, vómitos, dificultad para respirar, presenta orina de color oscuro o evacuaciones pálidas, coloración amarillenta de la piel u ojos, sangrado o moretones.

¿Qué otra información necesita saber?

El uso de este medicamento debe realizarse conjuntamente con actividad física diaria (por ejemplo, caminatas de 30 a 60 minutos a ritmo moderado) y medidas de carácter dietético (dieta rica en pescado, vitaminas C y E; pobre en colesterol y grasas saturadas; mínimo consumo de sal).

Es conveniente que suprima o reduzca el consumo de tabaco y alcohol y controle su peso corporal.

En edad fértil de la mujer, es conveniente tomar medidas anticonceptivas eficaces mientras dure el tratamiento.

Controles de laboratorio

Su médico le hará pruebas de laboratorio con regularidad para evaluar los efectos de este medicamento.

Antes de realizarse alguna prueba de laboratorio, infórmele al bioquímico que está tomando este medicamento.

Dígale a su médico y/o farmacéutico si:

- es alérgico a algún medicamento, tiene enfermedad hepática o renal, si está embarazada o amamantando.
- tiene diabetes, dolor o debilidad muscular, problemas de tiroides o de coagulación de la sangre, si ha tenido recientemente un accidente cerebrovascular.
- está tomando otros medicamentos con o sin receta, suplementos dietarios y/o hierbas medicinales.

No interrumpa el tratamiento sin el consentimiento de su médico. No modifique las dosis que le han prescrito y cumpla las recomendaciones dietéticas.