

1 NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Apteor 145 mg, comprimidos recubiertos con película.

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Comprimidos recubiertos con película.

Cada comprimido contiene 145,0 mg de fenofibrato en nanopartículas.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película, de color blanco, oblongo, con una cara grabada con "145" y la otra con el logotipo "Fournier".

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia aisladas o asociadas (dislipidemias de tipo IIa, IIb, IV, así como de tipo III y V) en pacientes que no responden a la dieta o a cualquier otra medida terapéutica no medicamentosa (ejemplo: pérdida de peso o incremento de la actividad física), especialmente cuando existan evidencias de factores de riesgos asociados tales como hipertensión y hábito de fumar.

El tratamiento de las hiperlipoproteinemias secundarias está indicado, cuando éstas persisten a pesar del tratamiento efectivo de la enfermedad subyacente (ejemplo: dislipidemia en la diabetes mellitus).

Se deberá continuar con la dieta adecuada instaurada antes del tratamiento medicamentoso.

4.2. Posología y forma de administración

En asociación con la dieta, este medicamento constituye un tratamiento a largo plazo; la eficacia del mismo debe comprobarse periódicamente.

La respuesta terapéutica se comprobará mediante la determinación de los valores lipídicos séricos (colesterol total, LDL-C, triglicéridos). En caso de no alcanzar una respuesta adecuada después de varios meses de tratamiento (por ejemplo 3 meses), deben de ser previstas medidas terapéuticas complementarias o diferentes.

Posología:

Adultos: La dosis recomendada es de un comprimido de 145 mg de fenofibrato una vez al día.

Los pacientes que toman actualmente una cápsula de 200 mg de fenofibrato micronizado o un comprimido de 160 mg pueden cambiar a un comprimido de 145 mg sin que sea necesario ajuste de dosis.

Ancianos: en pacientes ancianos, se recomienda la dosis usual para adultos.

Pacientes con deterioro de la función renal: Es preciso reducir la dosis. Se recomienda administrar a estos pacientes la forma farmacéutica que contenga la menor dosis de principio activo (cápsula con 100 mg de fenofibrato).

Población pediátrica: El empleo de la dosis 145 mg está contraindicado en niños.

Pacientes con enfermedades hepáticas: No se ha estudiado este grupo de pacientes.

Forma de administración: Tomar un comprimido entero sin masticar con un vaso de agua Apteor puede tomarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos (ver apartado 5.2).

4.3. Contraindicaciones

Insuficiencia hepática (incluida cirrosis biliar y una anomalía de la función hepática inexplicable persistente p.e. elevación persistente en las transaminasas séricas)
Insuficiencia renal
Niños (menores de 18 años)
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
Reacciones conocidas de fotosensibilidad o fototoxicidad durante el tratamiento con fibratos o ketoprofeno.
Cálculos biliares
Pancreatitis aguda o crónica, con la excepción de pancreatitis aguda debida a hipertrigliceridemia grave.

Este medicamento contiene lecitina de soja. No debe utilizarse en caso de alergia al cacahuete o a la soja.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 iniciar la terapia con fenofibrato.

En las pacientes hiperlipidémicas bajo tratamiento con estrógenos o anticonceptivos estrogénicos, es preciso determinar si su hiperlipidemia es primaria o secundaria (los eventuales altos niveles lipídicos pueden ser debidos a la administración oral de estrógenos).

Función hepática: Al igual que con otros 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 sistemático de las transaminasas cada 3 meses, durante los 12 primeros meses de tratamiento y a partir de entonces periódicamente. Deberá prestarse especial atención a aquellos pacientes que desarrollen un aumento de transaminasas, y se suspenderá el tratamiento en caso de que los niveles de las ASAT (SGOT) y ALAT (SGPT) superen el triple del límite superior del valor normal. Si se producen síntomas indicativos de hepatitis (p.e. ictericia, prurito), se han de realizar pruebas de laboratorio para verificarlo y debería considerarse cesar el tratamiento con fenofibrato.

Páncreas: 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.

Músculo: 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, calambres, 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, hipoalbuminemia, 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.

Función Renal: El tratamiento deberá interrumpirse cuando los niveles de creatinina sean superiores al 50% del límite superior del valor normal. Se recomienda determinar los niveles de creatinina durante los 3 primeros meses del tratamiento y a partir de entonces periódicamente (para las recomendaciones de dosis, ver 4.2).

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Los pacientes alérgicos a la lecitina de soja y sus derivados no deben tomar Apteor 145 mg comprimidos, ya que aumentaría el riesgo de reacciones de hipersensibilidad (ver apartado 4.3.)

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. 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 (International Normalised Ratio). Por lo que no se recomienda esta asociación.

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.

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).

Enzimas del P450 citocromo: Estudios *in vitro* con microsomas de hígado humano indican que tanto el fenofibrato como el ácido fenofíbrico no son inhibidores del citocromo (CYP) P 450 isoformas CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 o CYP1A2. Son inhibidores con baja intensidad del CYP2C19 y del CYP2A6, inhibidores con baja a moderada intensidad del CYP2C9 a concentraciones terapéuticas.

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

4.6. 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, Apteor 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 Apteor en madres en periodo de lactancia

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

La influencia de Apteor 145 mg sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas es nula.

4.8. Reacciones adversas:

Las reacciones adversas que con mayor frecuencia se han notificado durante la terapia con fenofibrato son trastornos digestivos, gástricos o intestinales.

Las siguientes reacciones adversas se han observado durante los ensayos clínicos controlados con placebo (n=2344) con las frecuencias que se indican a continuación:

<i>Clasificación de órganos-sistema MedDRA</i>	<i>Frecuentes >1/100, <1/10</i>	<i>Poco frecuentes >1/1.000, <1/100</i>	<i>Raras >1/10.000, <1/1.000</i>	<i>Muy raras <1/10.000 incluyendo casos aislados</i>	<i>Desconocida^a</i>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Disminución de hemoglobina disminución del recuento de leucocitos		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea			
Trastornos vasculares		Tromboembolismo (tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda)*			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					Neumopatías intersticiales
Trastornos gastrointestinales	Sígnos y síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia) de gravedad moderada	Pancreatitis*			
Trastornos hepatobiliares	Aumento de transaminasas (ver sección 4.4)	Colelitiasis	Hepatitis (ver sección 4.4)		

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Hipersensibilidad cutánea (e.g. rash, prurito, urticaria)	Alopecia Reacciones de fotosensibilidad		
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Trastornos musculares (p.e. mialgia, miositis, espasmos y debilidad musculares)			Rabdomiolisis
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Disfunción sexual			
Exploraciones complementarias		Aumento de creatinina en sangre	Aumento de urea en sangre		

*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]; $p = 0,074$).

Además de los efectos adversos registrados durante los ensayos clínicos, los siguientes efectos adversos se han registrado espontáneamente durante el seguimiento postcomercialización del uso de fenofibrato. No se puede dar una estimación de la frecuencia precisa a partir de los datos disponibles y, por tanto, se clasifica como "desconocida":

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Enfermedad pulmonar intersticial

Trastornos músculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos:

Rabdomiolisis

4.9. Sobredosis

Solo se han recibido casos anecdóticos de sobredosificación de fenofibrato. En la mayoría de los casos no se registraron síntomas 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

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 (PPAR α)".

Gracias a la activación del PPAR α , el fenofibrato hace aumentar la lipólisis 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 PPAR α 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 contienen la lipoproteína B y a un aumento de la fracción lipoproteínica 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 cardiovascular.

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 de los cocientes colesterol total / colesterol HDL, LDL-colesterol / HDL-colesterol, o Apo B / Apo AI, todos ellos indicadores del riesgo aterógeno.

Debido a estos 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 de la diabetes mellitus de tipo 2. Actualmente, no hay ningún resultado disponible de ensayos clínicos controlados a largo plazo que demuestre la eficacia del fenofibrato en la prevención primaria o secundaria de las complicaciones de la arteriosclerosis.

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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Apteor contiene 145 mg de fenofibrato en nanopartículas.

Absorción: La concentración plasmática máxima (C_{max}) se alcanza entre las 2 y 4 horas después de la administración oral. Para un mismo individuo, las concentraciones plasmáticas permanecen estables en tratamientos continuos.

Contrariamente a las formulaciones anteriores de fenofibrato, la concentración plasmática máxima y la exposición total de la formulación en nanopartículas es independiente de la ingesta de alimentos. Por consiguiente, Apteor puede tomarse con independencia de las comidas. Un estudio sobre el efecto de la alimentación, llevado a cabo con la nueva formulación de comprimidos de 145 mg de fenofibrato en hombres y mujeres voluntarios sanos, en ayunas o después de una comida con alto contenido en grasas, indicó que la exposición (AUC y Cmax) al ácido fenofibrato no varió con la alimentación.

Distribución: El ácido fenofibrato está fuertemente asociado a la albúmina plasmática (más del 99%).

Metabolismo y excreción: Después de la administración oral, el fenofibrato es rápidamente hidrolizado por las esterasas en su metabolito activo, el ácido fenofibrato. No se ha detectado fenofibrato inalterado en el plasma. El fenofibrato no es un sustrato para el CYP 3A4. El metabolismo microsomal hepático no está involucrado.

La eliminación se realiza esencialmente por vía urinaria. La casi totalidad del producto se elimina en 6 días. El fenofibrato se elimina principalmente en forma de ácido fenofibrato y de su derivado glucoconjugado. En pacientes ancianos, no se ha modificado el aclaramiento del plasma total aparente del ácido fenofibrato.

Estudios farmacocinéticos, después de la administración de dosis única y tratamiento continuo, indican una ausencia de acumulación. El ácido fenofibrato no se elimina por hemodiálisis.

La semivida plasmática de eliminación del ácido fenofibrato es del orden de 20 horas.

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 alta 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

sacarosa
lactosa monohidratada
celulosa microcristalina silicada
crospovidona,
hipromelosa
laurilsulfato de sodio
docusato de sodio
estearato de magnesio

Composición de la película de recubrimiento:

alcohol polivinílico

dióxido de titanio (E171)

talco

lecitina de soja

goma de xantán.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Consérvese dentro del embalaje original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Plaqueta termoformada tipo blister (PVC/PE/PVDC transparente cerrado mediante complejo de aluminio) de 10 ó 14 comprimidos.

Caja con 10, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98 y 100 comprimidos

Envase clínico: 280 (10x28) y 300 (10 x30) comprimidos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Solvay Pharma, S.A. Diagonal, 507. 08029 Barcelona (España).

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

66.862

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

Abril 2005

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2010