

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fenofibrato Kern Pharma 145 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente con efecto conocido : cada comprimido contiene 444,1 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Comprimido de color blanco o casi blanco, biconvexo, oblongo, marcado con una “F” en un lado y con “145” en el otro.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Fenofibrato Kern Pharma está indicado como complemento de la dieta y otro tratamiento no farmacológico (como ejercicio, pérdida de peso) para lo siguiente:

- Tratamiento de hipertrigliceridemia grave con o sin colesterol HDL bajo.
- Hiperlipidemia mixta cuando las estatinas están contraindicadas o no se toleran.

Hiperlipidemia mixta en pacientes de elevado riesgo cardiovascular además de una estatina cuando los triglicéridos y el colesterol HDL no se controlan debidamente.

#### 4.2 Posología y forma de administración

La respuesta terapéutica se comprobará mediante la determinación de los valores lipídicos séricos. 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.

### *Poblaciones especiales*

#### **Pacientes de edad avanzada:**

En pacientes de edad avanzada, se recomienda la dosis usual para adultos.

#### **Deterioro de la función renal:**

Es preciso reducir la dosis. En enfermedad renal crónica de moderada a suave, comenzar con una cápsula de 100 mg standard una vez al día. En pacientes con enfermedad renal crónica grave, no se recomienda fenofibrato.

#### **Insuficiencia hepática:**

Debido a la ausencia de datos no se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática.

### *Población pediátrica*

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 el uso de fenofibrato no está recomendado en pacientes pediátricos menores de 18 años.

### Forma de administración

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

### **4.3 Contraindicaciones**

- Insuficiencia hepática (incluida cirrosis biliar y una anormalidad de la función hepática inexplicable persistente).
- Enfermedad de la vesícula biliar conocida.
- Enfermedad renal crónica grave.
- Pancreatitis aguda o crónica, con la excepción de pancreatitis aguda debida a hipertrigliceridemia grave.
- Reacciones conocidas de fotosensibilidad o fototoxicidad durante el tratamiento con fibratos o ketoprofeno.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes listados en la sección 6.1.

Además, este medicamento no debe utilizarse en caso de alergia al cacahuete, al aceite de cacahuete, a la lecitina de soja o productos relacionados, debido al riesgo de reacciones de hipersensibilidad.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### **Causas de la hiperlipemia**

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

hipercolesterolemias secundarias relacionadas al tratamiento farmacológico con diuréticos,  $\beta$ -bloqueantes, estrógenos, progestágenos, anticonceptivos orales combinados, 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 medicamentos).

#### 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), y el diagnóstico es confirmado por las pruebas de laboratorio, se debe interrumpir 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 notificado casos de toxicidad muscular, incluyendo raramente casos de rabdomiólisis, en pacientes en tratamiento con fibratos y otros hipolipemiantes, como insuficiencia renal. 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 rabdomiólisis puede aumentar en pacientes predispuestos a miopatías y/o rabdomiólisis, 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 inhibidores de la HMG\_CoA reductasa y otros fibratos debe reservarse a aquellos pacientes que presenten una grave dislipidemia asociada a un alto riesgo cardiovascular, pero sin antecedentes de afecciones musculares y con un control estricto de la toxicidad muscular potencial.

#### 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).

#### Excipientes :

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.

#### **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).

##### 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).

##### 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 P450 citocromo:

Estudios *in vitro* con microsomas de hígado humano indican que tanto el fenofibrato como el ácido fenofibrato 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 Fertilidad, 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 aparecen a las dosis de toxicidad materna (ver 5.3). El riesgo potencial para los humanos no es conocido. Por lo tanto, Fenofibrato Kern Pharma deberá ser administrado durante el embarazo sólo tras una cuidadosa valoración de la relación beneficio / riesgo.

## Lactancia

No se sabe si fenofibrato y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede descartar que haya riesgo para el lactante. Por lo tanto, no debe usarse fenofibrato durante la lactancia.

### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de fenofibrato sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas es nula o insignificante

### 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) y tras comercialización<sup>a</sup> con las frecuencias que se indican a continuación:

<b>Clasificación de órganos-sistema MedDRA</b>	<b>Frecuentes &gt;1/100, &lt;1/10</b>	<b>Pocofrecuentes &gt;1/1.000, &lt;1/100</b>	<b>Raras &gt;1/10.000, &lt;1/1.000</b>	<b>Muy raras &lt;1/10.000 incluyendo o casos aislados</b>	<b>Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</b>
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					Enfermedad pulmonar intersticial <sup>a</sup>

Trastornos gastrointestinales	Signos y síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia) de gravedad	Pancreatitis*			
Trastornos hepato biliares	Aumento de transaminasas (ver sección 4.4)	Colelitiasis (ver sección 4.4)	Hepatitis		Ictericia, complicaciones de colelitiasis <sup>a</sup> (ej. Colecistitis, colangitis, cólico)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Hipersensibilidad cutánea (ej. rash, prurito, urticaria)	Alopecia Reacciones de fotosensibilidad		
Trastornos musculares y del tejido conjuntivo		Trastornos musculares (ej. mialgia, miositis, espasmos y debilidad)			Rabdomiólisis <sup>a</sup>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Disfunción sexual			
Exploraciones complementarias		Aumento de	Aumento de		

\*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 a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

#### **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 a (PPARa)”.

Gracias a la activación del PPARa, 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 PPARa 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 ApoB /ApoAI, 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.

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.

Existen evidencias de que el tratamiento con fibratos puede reducir los episodios de cardiopatía coronaria pero no se ha demostrado que reduzca la mortalidad por cualquier causa en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular.

El estudio de lípidos ACCORD (Action Control Cardiovascular Risk in Diabetes) fue un estudio aleatorizado y controlado por placebo de 5518 enfermos de diabetes mellitus tipo 2 tratados con fenofibrato además de simvastatina. El tratamiento de fenofibrato más simvastatina no mostró ninguna diferencia significativa comparado con la monoterapia de simvastatina en los resultados primarios compuestos de infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal y muerte cardiovascular (índice de riesgo [HR] 0,92,95%IC0, 79-1,08,  $p=0,32$ ; reducción absoluta de riesgo:0,74%). En el subgrupo previamente especificado de enfermos dislipidémicos, definidos como los pertenecientes al tercio inferior de HDL-C(=34mg/dl60,88mmol/L) y el tercio superior de TG(=204mg/dl62,3mmol/L) al inicio, el tratamiento de fenofibrato más simvastatina demostró una reducción relativa del 31% comparado con la monoterapia de simvastatina en el resultado primario compuesto (índice de riesgo [HR] 0,69,95%IC 0,49-0,97,  $p=0,03$ ; reducción de riesgo absoluto :4,95%). En el análisis de otro subgrupo previamente especificado se identificó una interacción del tratamiento-por-género estadísticamente significativa ( $p=0,01$ ) que indica una posible ventaja de la politerapia en hombres ( $p=0,037$ ) pero un riesgo potencialmente mayor en los resultados primarios en las mujeres tratadas con politerapia comparado con la monoterapia de simvastatina ( $p=0,069$ ). Esto no se observó en el ante dicho subgrupo de dislipidémicos pero tampoco hubo muestras claras de ventajas para las mujeres dislipidémicas tratadas con fenofibrato más simvastatina, y no se puede excluir un posible efecto nocivo en este subgrupo.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Fenofibrato Kern Pharma contiene 145 mg de fenofibrato en nanopartículas.

### Absorción

La concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) 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 nano partículas es independiente de la ingesta de alimentos. Por consiguiente, este medicamento 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 C<sub>max</sub>) al ácido fenofibrico no varió con la alimentación.

### Distribución

El ácido fenofibrico 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 fenofibrico. No se ha detectado fenofibrato inalterado en el plasma. El fenofibrato no es un sustrato para el CYP3A4. 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 fenofibrico y de su derivado

glucoconjugado. En pacientes de edad avanzada, no se ha modificado el aclaramiento del plasma total aparente del ácido fenofibrico.

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

La semivida plasmática de eliminación del ácido fenofibrico 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**

Lactosa anhidra

Hipromelosa

Laurilsulfato de sodio

Emulsión de simeticona 30%

Croscarmelosa sódica

Estearato de magnesio

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

El producto se acondiciona en blísters de PVC/PVDC/aluminio. Envase normal: 30 comprimidos.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Kern Pharma, S.L.  
Venus, 72 - Pol. Ind. Colón II  
08228 Terrassa - Barcelona  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Octubre 2014

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**