

Proyecto de prospecto interno

PROCETOKEN XR
ACIDO FENOFÍBRICO 45 y 135 mg
Cápsulas de liberación prolongada
Industria Argentina
Venta Bajo Receta

Composición:

PROCETOKEN XR 45 mg

Cada cápsula de liberación prolongada contiene:

Ácido Fenofibrico (como Fenofibrato de Colina microgranulos 35%)	45 mg
Esferas de azucar	24,04 mg
Povidona	15,6 mg
Metacrilato de amonio, Copolimero tipo B	9,0 mg
Copolimero de acido metacrilico tipo C	43,86 mg
Triglicéridos de Cadena Media	1,2 mg
Hidroxido de sodio	0,5 mg
Sorbato de potasio	0,5 mg
Trietilcitrate	4,2 mg
Talco	11,7 mg
Gelatina	40,43 mg
Agua purificada	6,85 mg
Laurilsulfato de sodio	21,28 mcg

PROCETOKEN XR 135 mg

Cada cápsula de liberación prolongada contiene:

Ácido Fenofibrico (como Fenofibrato de Colina microgranulos 35%)	135 mg
Esferas de azucar	72,1 mg
Povidona	46,8 mg
Metacrilato de amonio, Copolimero tipo B	27,0 mg
Copolimero de acido metacrilico tipo C	131,6 mg
Triglicéridos de Cadena Media	3,6 mg
Hidroxido de sodio	1,5 mg

Sorbato de potasio	1,5 mg
Trietilcitrate	12,6 mg
Talco	35,2 mg
Gelatina	89,30 mg
Agua purificada	15,15 mg
Laurilsulfato de sodio	47,02 mcg

Acción Terapéutica: Normolipemiente. Es un activador del receptor alfa activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR , por sus siglas en inglés)

Código ATC: C10AB05

Indicaciones:

Terapia Concomitante con Estatinas para el Tratamiento de la Dislipidemia Mixta.

El Ácido Fenofibrico está indicado como complemento de la dieta en combinación con una estatina para reducir los triglicéridos y aumentar el C-HDL en pacientes con dislipidemia mixta y cardiopatía coronaria o un equivalente de riesgo de cardiopatía coronaria bajo tratamiento óptimo con estatinas para alcanzar su objetivo de C-LDL. Los equivalentes de riesgo de cardiopatía coronaria incluyen:

- ~ Otras formas clínicas de enfermedad aterosclerótica (arteriopatía periférica, aneurisma aórtico abdominal y enfermedad sintomática de las arterias carótidas)
- ~ Diabetes
- ~ Múltiples factores de riesgo que confieren un riesgo de cardiopatía coronaria a 10 años > al 20%.

Tratamiento de la Hipertrigliceridemia Severa:

El Ácido Fenofibrico está indicado como tratamiento complementario de la dieta para reducir los triglicéridos en pacientes con hipertrigliceridemia severa. Niveles marcadamente elevados de triglicéridos séricos (ej.: >2.000 mg/dl) pueden aumentar el riesgo de desarrollar pancreatitis. El efecto de la terapia con Ácido Fenofibrico en la reducción del riesgo no ha sido estudiado adecuadamente.

Tratamiento de la Hiperlipidemia Primaria o de la Dislipidemia Mixta:

El Acido Fenofibrico está indicado como tratamiento complementario de la dieta para reducir las concentraciones elevadas de CLDL, C-Total, Triglicéridos y Apo B, y aumentar el C-HDL en pacientes con hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta. No se ha establecido aún, un beneficio del Ácido Fenofibrico sobre la

morbimortalidad cardiovascular que supere al demostrado por la monoterapia con estatinas

Consideraciones Generales para el Tratamiento:

El fenofibrato, en una dosis equivalente a 135 mg de Ácido Fenofíbrico, no demostró reducir la morbimortalidad por cardiopatía coronaria en un estudio aleatorizado y controlado, publicado que incluyó pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Antes de instituir el tratamiento con Ácido Fenofíbrico, se confirmará que los niveles lipídicos sean anormales mediante análisis de laboratorio. Se hará todo lo posible por controlar los lípidos séricos con métodos no farmacológicos que incluyan una dieta apropiada, ejercicio, reducción de peso en pacientes obesos y el control de cualquier problema médico, tales como la diabetes mellitus y el hipotiroidismo, que pudiera contribuir a las alteraciones lipídicas. Si fuera posible, los medicamentos que exacerban la hipertrigliceridemia (betabloqueantes, tiazidas, estrógenos) deberán suspenderse o cambiarse, y se deberá tratar la ingesta excesiva de alcohol antes de considerar el tratamiento con un agente hipolipemiente. Si se decide emplear agentes que alteran los niveles lipídicos, se indicará al paciente que éstos no suplen la importancia de cumplir con la dieta. El tratamiento farmacológico no se indicará en pacientes que presenten elevación de los quilomicrones y triglicéridos plasmáticos, con niveles normales de VLDL.

Características Farmacológicas / Propiedades:

Acción farmacológica:

El Ácido Fenofíbrico es un agente regulador de lípidos que actúa a través de la activación del receptor de proliferación de peroxisomas tipo alfa (PPAR- α). A través de este mecanismo, el Ácido Fenofíbrico incrementa la lipólisis y la eliminación de las partículas ricas en triglicéridos del plasma al activar la lipoprotein-lipasa y reducir la producción de Apo CIII (un inhibidor de la actividad de la lipoprotein lipasa).

La disminución resultante en los triglicéridos produce una alteración en el tamaño y la composición del LDL, desde partículas pequeñas y densas (las que se creen que son aterogénicas por su susceptibilidad a la oxidación) a grandes partículas flotantes. Estas partículas más grandes poseen una mayor afinidad por los receptores de colesterol y son catabolizadas rápidamente.

La activación del PPAR- α también induce un incremento en la síntesis del HDL-C y las Apo AI y Apo AII.

Farmacodinamia:

Los niveles elevados de colesterol total (CT), LDL-C y Apo B y los niveles disminuidos de HDL-C y su complejo transportador, Apo AI y Apo AII, son factores de riesgo para la aterosclerosis humana. Los estudios epidemiológicos han establecido que la morbilidad y la mortalidad cardiovascular varía directamente con los niveles de CT, LDL-C y TG e inversamente con el nivel de HDL-C. El efecto independiente de elevar el HDL-C o disminuir los TG sobre el riesgo de morbimortalidad cardiovascular no han sido determinados.

Farmacocinética:

El Ácido Fenofibrico es la fracción circulante farmacológicamente activa en el plasma después de la administración oral de fenofibrato, el éster del Ácido Fenofibrico. Las concentraciones plasmáticas de Ácido Fenofibrico tras la administración de una cápsula de liberación prolongada de 135 mg de este producto son equivalentes a las alcanzadas después de la administración de una cápsula de 200 mg de fenofibrato micronizado sin ayuno previo.

Absorción:

El Ácido Fenofibrico es bien absorbido en todo el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad absoluta del Ácido fenofibrico es de aproximadamente 81%. Los niveles plasmáticos máximos de Ácido Fenofibrico se alcanzan dentro de las 4 a 5 horas de la administración de una dosis única de Ácido Fenofibrico en ayunas. La exposición plasmática al Ácido Fenofibrico, según determinación por la Cmax y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC, por sus siglas en inglés), no difiere significativamente cuando se administra una única dosis de 135 mg de Ácido Fenofibrico en ayunas o tras la ingesta de alimentos.

Distribución:

Tras la administración de dosis múltiples de Ácido Fenofibrico los niveles de éste alcanzan el estado de equilibrio dinámico dentro de los 8 días. Las concentraciones plasmáticas de Ácido Fenofibrico en estado de equilibrio dinámico son ligeramente superiores al doble de las alcanzadas después de una dosis única. La unión a las proteínas séricas es de aproximadamente del 99% en sujetos normales y dislipidémicos.

Metabolismo:

El Ácido Fenofibrico se conjuga principalmente con ácido glucurónico y luego se excreta a través de la orina. Una pequeña cantidad de Ácido Fenofibrico se reduce a nivel de la fracción carbonilo a un metabolito benzidrol el que, a su vez, se conjuga con ácido glucurónico y se excreta a través de la orina. Los datos

sobre el metabolismo obtenidos in vivo después de la administración de fenofibrato indican que el Ácido Fenofibrato no sufre metabolismo oxidativo (por ej., el citocromo P450) de relevancia.

Excreción:

Después de la absorción, el Ácido Fenofibrato se excreta principalmente en la orina en forma de Ácido Fenofibrato y su conjugado glucurónico. El Ácido Fenofibrato se elimina con una vida media de aproximadamente 20 horas, permitiendo la administración de una vez al día.

Poblaciones Especiales:

Geriatría:

En un estudio clínico publicado se observó que en cinco voluntarios geriátricos de 77 a 87 años de edad, el clearance oral del Ácido Fenofibrato después de una dosis oral única de fenofibrato fue de 1,2 l/h, similar al registrado en los adultos más jóvenes de 1,1 l/h. Esto indica que en los pacientes añosos con función renal normal se podrá emplear una dosis equivalente de Ácido Fenofibrato sin aumentar la acumulación del fármaco o de sus metabolitos

Embarazo:

Categoría C. No se ha establecido la seguridad de en mujeres embarazadas. No existen estudios adecuados y bien controlados de Ácido Fenofibrato en mujeres embarazadas. Cuando el producto sea administrado con una estatina en mujeres en edad fértil, referirse a la categoría de embarazo y prospecto de la estatina. Todas las estatinas están contraindicadas en las mujeres embarazadas. Se ha demostrado efecto embriotóxico a dosis que se encuentran en el rango de toxicidad materna. El riesgo potencial en humanos es desconocido.

Madres en Período de Lactancia:

El ácido Fenofibrato no debe ser usado en madres que están amamantando. Se debe tomar la decisión ya sea de interrumpir la lactancia o suspender el fármaco tomando en cuenta la importancia de la droga para la madre. Se desconoce si el fenofibrato de colina y/o sus metabolitos se excretan en la leche humana. No puede ser excluido un riesgo para el lactante.

Pediatría:

El Ácido Fenofibrato no se ha investigado en estudios adecuados y bien controlados en pacientes pediátricos.

Insuficiencia Renal:

Se examinó la farmacocinética del Ácido Fenofibrico en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa. Los pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina [ClCr] < 30 ml/min exhibieron un aumento de 2,7 veces en la exposición al Ácido Fenofibrico y una elevada acumulación de Ácido Fenofibrico durante la administración prolongada en comparación con los sujetos sanos. Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ClCr 30-80 ml/min) exhibieron una exposición similar pero registraron un incremento en la vida media del Ácido Fenofibrico en comparación con los sujetos sanos. En base a estos hallazgos, se deberá evitar el empleo de Ácido Fenofibrico en pacientes con insuficiencia renal severa y reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Insuficiencia Hepática:

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos en pacientes con deterioro hepático.

Posología/ Dosificación Æ Modo de Administración:

Se indicará a los pacientes una dieta hipograsa adecuada antes de recibir **PROCETOKEN XR** como monoterapia o coadministrado con una estatina debiendo continuar con esta dieta durante todo el tratamiento. Las cápsulas de liberación prolongada pueden tomarse independientemente del horario de las comidas. Los lípidos séricos deberán vigilarse periódicamente. La dosis máxima es de 135 mg una vez al día.

Terapéutica Concomitante con Estatinas para el Tratamiento de la Dislipidemia Mixta:

PROCETOKEN XR puede coadministrarse con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina) en pacientes con dislipidemia mixta. Para una mayor conveniencia, la dosis diaria de **PROCETOKEN XR** podrá tomarse al mismo tiempo que una estatina, según las recomendaciones posológicas de cada medicación. En los estudios clínicos publicados, no se evaluó la coadministración con la dosis máxima de una estatina y deberá evitarse a menos que los beneficios esperados excedan los riesgos.

Hipertrigliceridemia Severa:

La dosis inicial recomendada de **PROCETOKEN XR** es de 45 a 135 mg una vez al día. La dosis deberá individualizarse según la respuesta del paciente, y deberá

ajustarse, si fuera necesario, después de determinaciones repetidas de la lipemia a intervalos de 4 a 8 semanas. La dosis máxima es de 135 mg una vez al día.

Hiperlipidemia Primaria o Dislipidemia Mixta:

La dosis de **PROCETOKEN XR** es de 135 mg una vez al día.

Insuficiencia Renal:

El tratamiento con **PROCETOKEN XR** deberá iniciarse con una dosis de 45 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada y deberá aumentarse únicamente después de la evaluación de los efectos de esta dosis sobre la función renal y la lipemia. El empleo de **PROCETOKEN XR** deberá evitarse en pacientes con severo deterioro de la función renal.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en:

- ~ Pacientes con insuficiencia renal severa, incluídos pacientes que reciben diálisis.
- ~ Pacientes con enfermedad hepática activa, incluídos aquellos con cirrosis biliar primaria y anormalidades funcionales hepáticas persistentes e inexplicables.
- ~ Pacientes con enfermedades preexistentes de la vesícula biliar.
- ~ Lactancia.
- ~ Pacientes con hipersensibilidad al Ácido Fenofíbrico, al fenofibrato de colina o al fenofibrato
- ~ Cuando **PROCETOKEN XR** se coadministre con una estatina, ir a la sección Contraindicaciones del prospecto de dicha estatina.

Advertencias y Precauciones:

Músculo Esquelético:

La monoterapia con fibratos y estatinas aumenta el riesgo de miositis o de miopatía, y se ha visto asociada con rabdomiólisis. Los datos derivados de estudios de observación sugieren que el riesgo de desarrollar rabdomiólisis se ve aumentado cuando los fibratos se coadministran con una estatina. Se sugiere remitirse al prospecto de la estatina respectiva para las interacciones farmacológicas importantes que aumentan los niveles de la estatina y que podrían aumentar este riesgo. El riesgo de toxicidad muscular se ve incrementado en los pacientes geriátricos y en los pacientes con diabetes, insuficiencia renal o

hipotiroidismo. La mialgia se informó en el 3,3% de los pacientes tratados con Ácido Fenofibrico en monoterapia y en el 3,1% a 3,5% de los pacientes tratados con Ácido Fenofibrico coadministrado con estatinas, en comparación con el 4,7% a 6,1% de los pacientes tratados con una estatina en monoterapia. Los incrementos en la creatina-cinasa $A > 5$ veces el límite superior del rango normal no se produjeron en pacientes tratados con Ácido Fenofibrico en monoterapia, pero sí en el 0,2% a 1,2% de los pacientes tratados con Ácido Fenofibrico coadministrado con estatinas en comparación con el 0,4% a 1,3% de los pacientes tratados con estatinas en monoterapia.

Se considerará la posibilidad de miopatía en todo aquel paciente que presente mialgias difusas, sensibilidad o debilidad muscular y/o marcadas elevaciones de los niveles de creatina-cinasa. Los pacientes deben informar de inmediato sobre cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable, particularmente si cursa con malestar general o fiebre. Se deberá evaluar los niveles de creatina-cinasa en pacientes que informan sobre estos síntomas, y se suspenderá el tratamiento con Ácido Fenofibrico y estatina si estos niveles se elevan sensiblemente o si se diagnostica miopatía o miositis.

Creatinina Sérica:

Se ha informado de elevaciones reversibles de la creatinina sérica en pacientes tratados con Ácido Fenofibrico en monoterapia o en combinación con estatinas, así como en pacientes tratados con fenofibrato. En el análisis combinado de tres estudios doble-ciegos y controlados en los que se administró Ácido Fenofibrico en monoterapia o en combinación con estatinas, se manifestaron aumentos de la creatinina a > 2 mg/dl en el 0,8% de los pacientes tratados con Ácido Fenofibrico en monoterapia y en el 1,1% a 1,3% de los tratados con Ácido Fenofibrico coadministrado con estatinas, en comparación con el 0% a 0,4% de los pacientes tratados con estatinas en monoterapia. Las elevaciones en la creatinina sérica se mantuvieron generalmente estables en el tiempo, sin evidencia de aumentos adicionales en la creatinina sérica con el tratamiento a largo plazo y tendieron a volver a los niveles basales después de la suspensión de la terapéutica. Se desconoce la significación clínica de estas observaciones. En pacientes con insuficiencia renal tratados con Ácido Fenofibrico se sugiere el monitoreo de la función renal. También deberá considerarse el monitoreo renal en aquellos pacientes que presenten riesgo de insuficiencia renal, tales como los pacientes ancianos y pacientes diabéticos.

Función Hepática:

El Ácido Fenofibrato administrado en una dosis de 135 mg una vez al día en monoterapia o coadministrado con dosis bajas a moderadas de estatinas, se ha visto asociado con incrementos en las transaminasas séricas (AST [TGO] o ALT [TGP]). En un análisis combinado de tres estudios doble-ciego y controlados llevados a cabo con Ácido Fenofibrato administrado en monoterapia o en combinación con estatinas, se observaron aumentos en la ALT y AST que superaron 3 veces el límite superior del rango normal en dos ocasiones consecutivas en el 1,9% y 0,2%, respectivamente, de los pacientes tratados con Ácido Fenofibrato en monoterapia y en el 1,3% y 0,4%, respectivamente, de los pacientes que recibían Ácido Fenofibrato combinado con estatinas. Ninguno de los pacientes que recibían dosis bajas a moderadas de estatinas en monoterapia presentó aumentos que superaran 3 veces el límite superior del rango normal en la ALT y AST. Se observaron aumentos > a 3 veces el límite superior del normal en la ALT y AST en el 0,8% y 0,4%, respectivamente, de los pacientes que recibían monoterapia con una estatina en dosis alta. En un estudio a largo plazo con Ácido Fenofibrato administrado en combinación con estatinas durante un período de hasta 52 semanas, se observaron aumentos de la ALT y AST > a 3 veces el límite superior del normal en dos ocasiones consecutivas en el 1,2% y 0,5% de los pacientes, respectivamente. Cuando las transaminasas se controlaron ya sea después de la suspensión del tratamiento o durante la continuación de la terapéutica, generalmente se observó que las mismas se habían normalizado. Los incrementos en la ALT y/o AST no se vieron acompañados por incrementos en la bilirrubina ni por incrementos clínicamente significativos en la fosfatasa alcalina. En un análisis combinado de 10 estudios controlados contra placebo llevados a cabo con fenofibrato, se observaron aumentos de la ALT > a 3 veces el límite superior del rango normal en el 5,3% de los pacientes tratados con fenofibrato versus el 1,1% de los que recibieron placebo. La incidencia de aumentos de las transaminasas observada durante el tratamiento con fenofibrato puede ser dosis-dependiente. En un estudio de determinación de dosis de 8 semanas de duración con fenofibrato en hipertrigliceridemia, la incidencia de elevaciones en la ALT o AST > a 3 veces el límite superior del normal fue del 13% en pacientes que recibían dosis equivalentes a 90 mg . 135 mg de Ácido Fenofibrato una vez al día y de 0% en los que recibían dosis equivalentes a 45 mg de Ácido Fenofibrato administradas

ya sea una vez al día o con menor frecuencia, o placebo. Con el tratamiento con fenofibratos, se ha informado de hepatitis hepatocelular crónica activa y colestática después de semanas a varios años de tratamiento. Se ha informado también de casos extremadamente raros de cirrosis asociada con hepatitis crónica activa. Se deberá controlar la función hepática, incluida la ALT (TGP) sérica en forma periódica mientras dure el tratamiento con Ácido Fenofíbrico y suspender la terapéutica si los niveles enzimáticos siguen superando las 3 veces el límite superior del rango normal.

Colelitiasis:

El Ácido Fenofíbrico, como el fenofibrato, el clofibrato y el gemfibrozil, puede aumentar la excreción de colesterol en la bilis, pudiendo derivar en colelitiasis. Ante la sospecha de colelitiasis, se indica la práctica de estudios vesiculares. El tratamiento con Ácido Fenofíbrico deberá suspenderse ante la presencia de cálculos biliares.

Anticoagulantes Orales Concomitantes:

Se deberá tener precaución cuando se administre Ácido Fenofíbrico junto con anticoagulantes cumarínicos orales. El Ácido Fenofíbrico puede potenciar los efectos anticoagulantes de estos agentes prolongando el tiempo de protrombina/RIN. Se recomienda el monitoreo frecuente del tiempo de protrombina/RIN y ajuste de la dosis del anticoagulante oral hasta que el tiempo de protrombina/RIN se haya estabilizado para prevenir complicaciones hemorrágicas.

Pancreatitis:

Se ha informado de pancreatitis en pacientes que tomaban medicamentos de la clase de los fibratos, incluido el Ácido Fenofíbrico. Esta puede indicar falta de eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia severa, un efecto farmacológico directo, o un fenómeno secundario mediado por cálculos en las vías biliares o formación de sedimento con obstrucción del conducto colédoco.

Reacciones de Hipersensibilidad:

Durante el tratamiento con fenofibrato se han presentado casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad aguda, incluida erupción cutánea severa, que requirieron la hospitalización del paciente y tratamiento con corticoides, incluidos

informes espontáneos poco frecuentes de Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Cambios Hematológicos:

Después de la iniciación del tratamiento con Ácido Fenofíbrico y fenofibrato, se observaron reducciones leves a moderadas en la hemoglobina, hematócrito y leucocitos. Se ha informado de casos espontáneos extremadamente raros de trombocitopenia y agranulocitosis con el tratamiento con fenofibrato.

Mortalidad y Morbilidad por Cardiopatía Coronaria:

No se ha establecido el efecto de Ácido Fenofíbrico sobre la morbimortalidad por cardiopatía coronaria y sobre la mortalidad no cardiovascular. Debido a las similitudes existentes entre Ácido Fenofíbrico y el fenofibrato, el clofibrato y el gemfibrozil, los hallazgos de los siguientes estudios clínicos aleatorizados y controlados contra placebo, llevados a cabo en gran escala con estos fibratos también pueden aplicarse a Ácido Fenofíbrico. El estudio publicado denominado La Intervención con Fenofibrato y la Reducción de Eventos en Pacientes Diabéticos (FIELD, por sus siglas en inglés) fue un estudio aleatorizado, controlado contra placebo, de 5 años de duración, que incorporó 9795 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con fenofibrato. El fenofibrato demostró una reducción relativa no significativa del 11% en el criterio principal de valoración de eventos coronarios (cociente de riesgo [HR, por sus siglas en inglés] de 0,89; IC 95% de 0,75-1,05; $p=0,16$) y una reducción significativa del 11% en el criterio de valoración secundario de eventos cardiovasculares totales (HR de 0,89 [0,80-0,99]; $p=0,04$). Se observó un aumento no significativo del 11% (HR 1,11 [0,95; 1,29], $p=0,18$) y del 19% (HR 1,19 [0,90; 1,57], $p=0,22$) en la mortalidad total y por CC, respectivamente, con fenofibrato en comparación con placebo. El Proyecto de Medicamentos para la Enfermedad Coronaria, un estudio publicado, realizado en gran escala que incorporó pacientes post infarto de miocardio tratados durante 5 años con clofibrato, no reveló diferencias en la mortalidad entre el grupo tratado con clofibrato y el grupo que recibió placebo. Sin embargo, se observó una diferencia en la incidencia de casos de coleditiasis y colecistitis que necesitaron cirugía entre los dos grupos (3,0% vs. 1,8%). En un estudio llevado a cabo por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se trató a 5000 sujetos sin cardiopatía coronaria conocida con placebo o con clofibrato durante 5 años y se los siguió otro año más. Se observó una mortalidad por cualquier causa ajustada por edad

superior y estadísticamente significativa en el grupo que recibió clofibrato en comparación con el grupo que recibió placebo (5,70% vs. 3,96%, $p < 0,01$). El exceso de mortalidad se debió a un incremento del 33% en las causas no cardiovasculares, incluidos tumores malignos, complicaciones poscolecistectomía y pancreatitis. Esto confirmó el mayor riesgo de desarrollo de colecistopatía en los pacientes tratados con clofibrato estudiados en el Proyecto de Medicamentos para la Enfermedad Coronaria. El Estudio del Corazón de Helsinki fue un gran estudio (N=4081) publicado, con varones de mediana edad sin antecedentes de enfermedad coronaria. Los sujetos recibieron ya sea placebo o gemfibrozil durante 5 años, con un período de extensión abierto posterior de 3,5 años. La mortalidad total fue numéricamente más alta en el grupo aleatorizado a gemfibrozil pero no alcanzó significación estadística ($p = 0,19$; intervalo de confianza del 95% para el riesgo relativo G:P=0,91-1,64). Si bien la mortalidad por cáncer tendió a ser superior en el grupo que recibió gemfibrozil ($p=0,11$), las neoplasias (excluido el carcinoma basocelular) se diagnosticaron con igual frecuencia en ambos grupos de tratamiento. Debido al pequeño tamaño del estudio, el riesgo relativo de muerte por cualquier causa no demostró ser diferente al derivado de los datos de seguimiento de 9 años del estudio de la OMS (RR = 1,29). Un componente de prevención secundario del Estudio del Corazón de Helsinki incorporó varones de mediana edad que fueran excluidos del estudio de prevención primaria debido a cardiopatía coronaria sospechada o conocida. Los sujetos recibieron gemfibrozil o placebo durante 5 años. Si bien la mortalidad cardíaca fue superior en el grupo tratado con gemfibrozil, no revistió significación estadística (cociente de riesgo de 2,2; intervalo de confianza del 95%: 0,94-5,05).

Tromboembolia Venosa:

En el estudio FIELD, la embolia pulmonar (EP) y la trombosis venosa profunda (TVP) se registraron con mayor frecuencia en el grupo que recibió fenofibrato que en el que recibió placebo. De los 9.795 pacientes incorporados al FIELD, 4.900 fueron asignados a recibir placebo y 4.895 a recibir fenofibrato. Respecto de la TVP, se registraron 48 episodios (1%) en el grupo que recibió placebo y 67 (1%) en el que recibió fenofibrato ($p=0,074$), y respecto de la EP, 32 (0,7%) eventos se presentaron en el grupo que recibió placebo y 53 (1%) en el tratado con fenofibrato ($p=0,022$). En el Proyecto de Medicamentos para la Enfermedad Coronaria, una mayor proporción de pacientes del grupo tratado con clofibrato registró episodios confirmados o presuntos fatales o no fatales de EP o de

tromboflebitis versus el grupo que recibió placebo (5,2% vs. 3,3% a los cinco años; $p < 0,01$).

Interacciones Farmacológicas:

Anticoagulantes Cumarínicos:

Se ha observado la potenciación del efecto del anticoagulante de tipo cumarínico con prolongación de PT/RIN. Se deben tomar precauciones cuando se administran anticoagulantes cumarínicos conjuntamente con Ácido Fenofíbrico. La dosis del anticoagulante debe ser reducida para mantener PT/RIN en el nivel deseado para evitar complicaciones de sangrado. Se recomienda realizar frecuentes determinaciones de PT/RIN hasta que se haya determinado definitivamente que PT/RIN se ha estabilizado.

Resinas de Unión a Ácidos Biliares:

Como las resinas de unión a ácidos biliares se pueden unir a otros fármacos administrados en forma concomitante, los pacientes deben tomar Ácido Fenofíbrico al menos 1 hora antes ó de 4 a 6 horas después de una resina de ácido biliar para no obstaculizar su absorción.

Inmunosupresores:

Los inmunosupresores tales como ciclosporina y tacrolimus pueden producir nefrotoxicidad con disminuciones en el clearance de creatinina y aumentos de la creatinina sérica, y debido a que la excreción renal es la vía principal de eliminación de las drogas de la clase fibratos incluido Ácido fenofíbrico, existe el riesgo de que una interacción produzca el deterioro de la función renal. Se deberían considerar cuidadosamente los beneficios y los riesgos de usar Ácido Fenofíbrico con inmunosupresores y otros agentes potencialmente nefrotóxicos, empleándose la dosis efectiva mínima.

Colchicina:

Se han informado casos de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, con fenofibratos coadministrados con colchicina, y se debe proceder con cautela cuando se prescriba fenofibrato con colchicina.

Estatinas:

Es riesgo de tener toxicidad muscular seria puede incrementarse si el fenofibrato o el Ácido Fenofibrico es usado concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Dicha terapia combinada debe utilizarse con precaución y los pacientes deben ser monitoreados estrechamente para detectar signos de toxicidad muscular. Estudios específicos en voluntarios sanos han demostrado la ausencia de interacción farmacocinética clínicamente relevante con hipolipemiantes tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina, luvastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina) y ezetimibe, sin embargo interacciones farmacodinámicas no pueden ser excluidas. Por lo tanto se requiere ajuste de dosis para Ácido Fenofibrico o los fármacos administrados conjuntamente.

Hipoglucemiantes orales:

En voluntarios sanos, no se han demostrado interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre fenofibrato o Acido Fenofibrico y rosiglitazona, metformina o glimepirida. No es necesario ajustar la dosificación de Ácido Fenofibrico o los fármacos administrados conjuntamente.

Glitazonas:

Han sido reportados algunos casos de reducción paradójal reversible de HDL-colesterol durante la administración concomitante de fenofibrato y glitazonas. Por lo tanto, se recomienda vigilar el HDL-colesterol en caso de que uno de estos componentes se añada a la otra, ya sea si el HDL-colesterol es demasiado bajo o se interrumpe.

Agentes gastrointestinales:

En voluntarios sanos, no se han demostrado interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre fenofibrato o Acido Fenofibrico y omeprazol.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad:

No se llevaron a cabo estudios de carcinogenia y fertilidad con Ácido Fenofibrico. Sin embargo, debido a que el fenofibrato es rápidamente convertido a su metabolito activo, el Ácido Fenofibrico, ya sea durante o inmediatamente después de su absorción tanto en animales como en seres humanos, los estudios llevados a cabo con fenofibrato son útiles para evaluar el perfil de toxicidad del Ácido

Fenofibrato. Se espera que el tratamiento con Ácido Fenofibrato o fenofibrato exhiba un espectro similar de toxicidad.

Fenofibrato:

Se han publicado dos estudios de carcinogénesis con fenofibrato administrado a ratas en la dieta. En el primero de los estudios de 24 meses de duración, las ratas recibieron fenofibrato en dosis de 10, 45 y 200 mg/kg/día, aproximadamente 0,3, 1 y 6 veces la dosis máxima recomendada para seres humanos (DMRH) en base a las comparaciones de las áreas de superficie corporal (mg/m²). Con la dosis de 200 mg/kg/día (6 veces la DMRH), la incidencia de carcinomas hepáticos se vio significativamente aumentada en ambos sexos. Se observó un aumento estadísticamente significativo de los carcinomas pancreáticos en los machos con dosis de 1 a 6 veces la DMRH; con dosis 6 veces superiores a la DMRH se registró un incremento en los adenomas pancreáticos y tumores testiculares benignos de células intersticiales en los machos. Se llevó a cabo un estudio de carcinogénesis de 117 semanas en ratas que comparó tres agentes farmacológicos: fenofibrato 10 y 60 mg/kg/día (0,3 y 2 veces la DMRH), clofibrato (400 mg/kg/día; 2 veces la dosis para seres humanos) y gemfibrozil (250 mg/kg/día; 2 veces la dosis para seres humanos, en base a mg/m² de superficie corporal). El fenofibrato incrementó la incidencia de adenomas acinares pancreáticos en ambos sexos y de tumores testiculares de células intersticiales en machos en dosis 2 veces la DMRH. El clofibrato aumentó la incidencia de carcinomas hepatocelulares y de adenomas acinares pancreáticos en los machos y de nódulos neoplásicos hepáticos en las hembras. El gemfibrozil aumentó los nódulos neoplásicos hepáticos en machos y hembras, mientras que los tres agentes aumentaron la incidencia de tumores testiculares de células intersticiales en los machos. En un estudio en ratones de 80 semanas de duración, el fenofibrato, administrado en dosis de 10, 45 y 200 mg/kg/día (aproximadamente 0,2, 1 y 3 veces la DMRH en base a mg/m² de superficie corporal) aumentó significativamente la incidencia de carcinomas de hígado en ambos sexos con la dosis 3 veces superior a la DMRH. En un segundo estudio de 93 semanas de duración con dosis de 10, 60 y 200mg/kg/día, el fenofibrato incrementó significativamente los carcinomas hepáticos en machos y hembras con la dosis 3 veces superior a la DMRH. Los estudios que emplearon técnicas de microscopía electrónica demostraron la proliferación de peroxisomas después de la administración de fenofibrato a ratas. No se ha llevado a cabo un estudio

adecuado para examinar la proliferación de peroxisomas en seres humanos, pero se han observado variaciones en la morfología y cantidad de peroxisomas en seres humanos tras el tratamiento con otros miembros de la clase de los fibratos cuando se compararon biopsias hepáticas anteriores y posteriores al tratamiento en el mismo individuo. El fenofibrato ha demostrado estar exento de potencial mutagénico en los siguientes ensayos: Ames y micronúcleo in vivo/rata. Además, el Ácido Fenofíbrico ha demostrado estar exento de potencial mutagénico en los siguientes ensayos: Ames, linfoma de ratón, aberraciones cromosómicas e intercambio de cromátidas hermanas en linfocitos humanos y síntesis de ADN no programada en hepatocitos primarios de ratas. En un estudio de fertilidad, se administró a ratas dosis orales de fenofibrato en la dieta. Los machos recibieron las dosis durante 61 días antes del apareamiento y las hembras desde 15 días antes del apareamiento hasta el destete, sin efecto adverso sobre la fertilidad en dosis de hasta 300 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la DMRH), en base a las comparaciones de las áreas de superficie corporal en mg/m²).

Embarazo:

Categoría C. No se ha establecido la seguridad de Ácido Fenofíbrico en mujeres embarazadas. No existen estudios adecuados y bien controlados llevados a cabo con Ácido Fenofíbrico en mujeres embarazadas. **PROCETOKEN XR** podrá administrarse durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Cuando **PROCETOKEN XR** se administre con una estatina a una mujer con capacidad fértil, remitirse a la categoría de embarazo y al prospecto de la estatina (véase PRECAUCIONES/ Embarazo). Todas las estatinas se encuentran contraindicadas en mujeres embarazadas. En ratas preñadas a las que se les administraron dosis orales de 14, 127 y 361 mg/kg/día en la dieta desde el día 6-15 de gestación durante el período de organogénesis, no se registraron anomalías congénitas con la dosis de 14 mg/kg/día (menos de 1 vez la dosis máxima recomendada para seres humanos [DMRH], en base a la comparación de las áreas de superficie corporal; mg/m²). Hubo evidencia de toxicidad materna con múltiplos más altos de las dosis para seres humanos. En conejas preñadas que recibieron dosis orales por gavage de 15, 150 y 300 mg/kg/día desde el día 6-18 de gestación durante el período de organogénesis y a las que se les permitió parir, se registraron camadas abortadas con la dosis de 150 mg/kg/día (10 veces la DMRH, en base a la comparación de las áreas de superficie corporal; mg/m²). No se observaron anomalías congénitas con la dosis

de 15 mg/kg/día (menos de 1 vez la DMRH, en base a la comparación de las áreas de superficie corporal; mg/m²). En ratas preñadas que recibieron dosis orales de 15, 75 y 300 mg/kg/día en la dieta desde el día 15 de gestación hasta el día 21 de lactancia (destete), se observó toxicidad materna con menos de 1 vez la DMRH, en base a la comparación de las áreas de superficie corporal; mg/m².

Lactancia: PROCETOKEN XR no debe emplearse en mujeres en período de lactancia. Se deberá tomar una decisión respecto de suspender la lactancia o la medicación.

Empleo en Pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia de **PROCETOKEN XR** en monoterapia o coadministrado con una estatina en pacientes pediátricos.

Empleo en Geriatría: es principalmente excretado por vía renal como ácido Fenofibríco y su conjugado glucurónido, y el riesgo de reacciones adversas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Dado que los pacientes geriátricos presentan una mayor incidencia de deterioro renal, la dosis para estos pacientes deberá seleccionarse en base a la funcionalidad renal. Considerar el monitoreo de la función renal en los pacientes añosos que toman **PROCETOKEN XR**.

Insuficiencia Renal: se deberá evitar el empleo de **PROCETOKEN XR** en pacientes con insuficiencia renal severa. La dosis deberá ser reducida en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Se recomienda el monitoreo de la función renal en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia Hepática: el empleo de **PROCETOKEN XR** no ha sido evaluado en sujetos con insuficiencia hepática.

Reacciones Adversas:

Se registraron los siguientes eventos adversos con la administración de **PROCETOKEN XR**:

Gastrointestinales: constipación, diarrea, dispepsia, náuseas y elevaciones de las transaminasas.

Trastornos generales: fatiga, dolor.

Infecciones: nasofaringitis, sinusitis e infecciones respiratorias altas.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia, dorsalgia, espasmos musculares, mialgia y dolor en extremidad.

Trastornos del Sistema Nervioso: mareos y cefalea.

Durante el empleo post comercialización del fenofibrato, se informaron los siguientes eventos adversos: mialgia, rabdomiólisis, creatina-cinasa elevada, pancreatitis, ALT elevada, AST elevada, insuficiencia renal, espasmos musculares, insuficiencia renal aguda, hepatitis, cirrosis, náuseas, dolor abdominal, anemia, cefalea, artralgia y astenia. Debido a que estos eventos son informados en forma espontánea por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar en forma fidedigna su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Sobredosificación:

Tratamiento orientativo inicial de la sobredosis:

No existe un tratamiento específico para la sobredosis con Ácido Fenofíbrico. En caso de sobredosis, se indican medidas generales de sostén, incluido el monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico. Si estuviera indicado, se procederá a la eliminación del fármaco no absorbido por emesis o lavado gástrico; se tomarán las precauciones habituales para mantener permeables las vías aéreas. Debido a que el Ácido Fenofíbrico tiene alta afinidad por las proteínas plasmáticas, no se deberá considerar la hemodiálisis.

***Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano ó comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
"Mantener fuera del alcance de los niños"***

Conservación

Conservar en su envase original, en lugar seco a temperatura entre 15 y 30 °C

Presentaciones:

PROCETOKEN XR 45 mg: Envase conteniendo 28, 30, 50, 60, 90, 100, 500 y 1000 Cápsulas de liberación prolongada. Las dos últimos para uso hospitalario.

PROCETOKEN XR 135 mg: Envase conteniendo 28, 30, 50, 60, 90, 100, 500 y 1000 Cápsulas de liberación prolongada. Las dos últimos para uso hospitalario.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Terrada 2346

C 1416ARZ - CABA

Tel.: 4501-3278/79

Director Técnico: Vicente López González, Farmacéutico.

www.laboratoriosbernabo.com

Elaboración (encapsulado): Santa Rosa 3676, (B1644BVF) Victoria, Ptdo. de San Fernando Pcia. de Bs. As. y/o Virgilio 844 (C1407BQP), CABA.

Fecha de última revisión: .../Å /Å