

Magnofen 45/135

Acido Fenofibrico
45 mg / 135 mg



Expendio bajo receta
Industria Argentina
Cápsulas de liberación prolongada

FORMULA:

Magnofen 45:

Cada cápsula de liberación prolongada contiene:

Acido fenofibrico (como fenofibrato de colina) 45 mg.

Excipientes: hidroxipropilcelulosa, dióxido de silicio coloidal, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, estearil fumarato de sodio, Eudragit L30D55, trietilcitrate, c.s.p. 1 cápsula.

Magnofen 135:

Cada cápsula de liberación prolongada contiene:

Acido fenofibrico (como fenofibrato de colina) 135 mg.

Excipientes: hidroxipropilcelulosa, dióxido de silicio coloidal, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, estearil fumarato de sodio, Eudragit L30D55, trietilcitrate, c.s.p. 1 cápsula.

ACCION TERAPEUTICA:

Hipolipemiante. Agonista del receptor alfa activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR α) (Código ATC: C10AB).

INDICACIONES:

• *Tratamiento concomitante con estatinas de la Dislipemia Mixta:*

Magnofen está indicado como adyuvante de la dieta en combinación con una estatina para reducir los triglicéridos y aumentar el HDL-C en pacientes con dislipemia mixta, enfermedad coronaria o equivalente de riesgo de enfermedad coronaria (antecedentes de enfermedad arterial periférica, aneurisma de aorta abdominal, enfermedad carotídea, diabetes y/o múltiples factores de riesgo) para alcanzar el nivel objetivo de LDL.

• *Tratamiento de la Hipertrigliceridemia Severa:*

Magnofen está indicado como adyuvante de la dieta para reducir los triglicéridos en pacientes con hipertrigliceridemia severa.

Niveles elevados de triglicéridos séricos (> 500 mg/dl) aumentan el riesgo de desarrollar pancreatitis. El efecto del ácido fenofibrico en la disminución de este riesgo aún no ha sido establecido.

• *Tratamiento de la Hipercolesterolemia Primaria o la Dislipemia Mixta:*

Magnofen está indicado como adyuvante de la dieta para reducir los niveles elevados de LDL-C, colesterol total, triglicéridos y apolipoproteína B, y para aumentar los niveles de HDL-C en pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta.

El tratamiento no está indicado para pacientes que tienen elevados niveles de quilomicrones y triglicéridos y niveles normales de VLDL.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS /

PROPIEDADES:

ACCION FARMACOLOGICA

La fracción activa del fenofibrato de colina, principio activo de Magnofen, es el ácido fenofibrico. Este aumenta la lipólisis y la eliminación del plasma de las partículas ricas en triglicéridos (TG) mediante la activación de la lipoproteína lipasa y la disminución de la producción de Apo C III (un inhibidor de la actividad de la lipoproteína lipasa). La reducción de los triglicéridos resultante, produce una alteración en el tamaño y composición de las LDL que pasan de ser partículas pequeñas y densas -que se suponen aterogénicas debido a su susceptibilidad a la oxidación- a partículas grandes y flotantes. Las partículas más grandes tienen mayor afinidad por los receptores del colesterol y son catabolizadas rápidamente.

Asimismo, el ácido fenofibrico incrementa la síntesis de las lipoproteínas de alta densidad y de las apoproteínas Apo I y II a través de la activación del receptor alfa activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR α).

El tratamiento con ácido fenofibrico produce una reducción en el colesterol total, LDL-C, Apo-B, triglicéridos y VLDL. Asimismo, resulta en un aumento del HDL-C y de Apo I y II, y consecuentemente mejora la distribución lipoproteica del colesterol total/HDL-C.

FARMACOCINETICA

La única fracción activa circulante en plasma del fenofibrato de colina (éster del ácido fenofibrico) es el ácido fenofibrico.

Absorción

El ácido fenofibrico se absorbe en todo el tracto gastrointestinal, y su biodisponibilidad es del 81% aproximadamente.

Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan luego de las 4 o 5 horas de la administración de una dosis única de ácido fenofibrico en ayunas.

Se ha verificado que tras la administración de una dosis única de 135 mg de ácido fenofibrico en ayunas o luego de la ingesta de alimentos la C_{max} y el ABC no difieren significativamente.

Distribución

Luego de la administración de dosis múltiples de ácido fenofibrico, se alcanza el estado estacionario a los 8 días, siendo la concentración plasmática de ácido fenofibrico un poco mayor al doble de la alcanzada luego de una dosis única. La unión a proteínas séricas es aproximadamente del 99% en sujetos normales y dislipémicos.

Metabolismo y Excreción

El ácido fenofibrico se conjuga principalmente con ácido glucurónico y luego se excreta por vía urinaria. Una pequeña porción del ácido fenofibrico se reduce a un metabolito benzidrol que se conjuga con ácido glucurónico y se excreta por vía urinaria.

Datos acerca del metabolismo *in vivo* luego de la administración de fenofibrato indican que el ácido fenofibrico no sufriría relevante metabolismo oxidativo.

El ácido fenofibrico es eliminado con una vida media de aproximadamente 20 hs, permitiendo la administración del producto una vez al día.

Poblaciones Especiales

Ancianos: en pacientes ancianos con función renal normal no se observa aumento de la acumulación de droga o sus metabolitos.

Niños: la farmacocinética del ácido fenofibrico no ha sido estudiada en la población pediátrica.

Género: no se han observado diferencias farmacocinéticas entre hombres y mujeres.

Origen étnico: no se ha estudiado la influencia del origen étnico sobre la farmacocinética del ácido fenofibrico. Sin embargo, el ácido fenofibrico no es metabolizado por enzimas susceptibles de variabilidad según origen étnico.

Insuficiencia Renal: la farmacocinética del ácido fenofibrico fue examinada en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa. En pacientes con insuficiencia renal severa se observó un aumento de 2,7 veces la exposición al ácido fenofibrico y una acumulación mayor del mismo durante la administración prolongada en comparación con sujetos sanos. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada se observó una exposición al ácido fenofibrico similar a la de sujetos sanos, pero se registró un aumento de la vida media.

Insuficiencia Hepática: en pacientes con insuficiencia hepática no se han realizado estudios farmacocinéticos.

Interacciones Medicamentosas:

El ácido fenofibrico no es un inhibidor del CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 o CYP1A2. Es un inhibidor débil del CYP2C8, CYP2C19 y CYP2A6 y un inhibidor leve a moderado del CYP2C9 a concentraciones terapéuticas.

Cambios en la exposición sistémica al ácido fenofibrico con la administración conjunta de otros fármacos

Fármaco co-administrado	Posología del fármaco co-administrado	Posología del ácido fenofibrico o fenofibrato	Cambios sobre el ácido fenofibrico	
			ABC	C _{max}
Agentes hipolipemiantes				
Rosuvastatina	40 mg/día durante 10 días	135 mg/día de ácido fenofibrico durante 10 días	↓ 2%	↓ 2%
Atorvastatina	20 mg/día durante 10 días	160 mg/día ⁽¹⁾ de fenofibrato durante 10 días	↓ 2%	↓ 4%



Fármaco co-administrado	Posología del fármaco co-administrado	Posología del ácido fenofibrato o fenofibrato	Cambios sobre el ácido fenofibrato		
			ABC	Cmáx	
Agentes hipolipemiantes					
Atorvastatina + Ezetimibe	Atorvastatina 80 mg/día + Ezetimibe 10 mg/día durante 10 días	135 mg/día de ácido fenofibrato durante 10 días	↑ 5%	↑ 5%	
Pravastatina	Dosis única de 40 mg	Dosis única de 3 x 67 mg ⁽¹⁾ de fenofibrato	↓ 1%	↓ 2%	
Fluvastatina	Dosis única de 40 mg	Dosis única de 160 mg ⁽¹⁾ de fenofibrato	↓ 2%	↓ 10%	
Simvastatina	80 mg/día durante 7 días	160 mg/día ⁽¹⁾ de fenofibrato durante 7 días	↓ 5%	↓ 11%	
Agentes antidiabéticos					
Glimepirida	Dosis única de 1 mg	145 mg/día ⁽¹⁾ de fenofibrato durante 10 días	↑ 1%	↓ 1%	
Metformina	850 mg 3 veces al día durante 10 días	54 mg ⁽¹⁾ de fenofibrato 3 veces al día durante 10 días	↓ 9%	↓ 6%	
Rosiglitazona	8 mg/día durante 5 días	145 mg/día ⁽¹⁾ de fenofibrato durante 14 días	↑ 10%	↑ 3%	
Agentes gastrointestinales					
Omeprazol	40 mg/día durante 5 días	Dosis única de 135 mg de ácido fenofibrato en ayunas	↑ 6%	↑ 17%	
Omeprazol	40 mg/día durante 5 días	Dosis única de 135 mg de ácido fenofibrato con alimentos	↑ 4%	↓ 2%	
(1) Comprimido de fenofibrato (2) Cápsula con fenofibrato micronizado					

Cambios en la exposición sistémica a otros fármacos administrados en forma conjunta con ácido fenofibrato o fenofibrato

Posología del ácido fenofibrato o fenofibrato	Posología del fármaco co-administrado	Cambios sobre el fármaco co-administrado		
		Fármaco	ABC	Cmáx
Agentes hipolipemiantes				
135 mg/día de ácido fenofibrato durante 10 días	40 mg/día de rosuvastatina durante 10 días	Rosuvastatina	↑ 6%	↑ 20%
160 mg/día ⁽¹⁾ de fenofibrato durante 10 días	20 mg/día de atorvastatina durante 10 días	Atorvastatina	↓ 17%	0%

Posología del ácido fenofibrato o fenofibrato	Posología del fármaco co-administrado	Cambios sobre el fármaco co-administrado		
		Fármaco	ABC	Cmáx
Agentes hipolipemiantes				
Dosis única de 3 x 67 mg ⁽²⁾ de fenofibrato	Dosis única de 40 mg de pravastatina	Pravastatina	↑ 13%	↑ 13%
		3 α -hidroxil-iso-pravastatina	↓ 26%	↑ 29%
Dosis única de 160 mg ⁽¹⁾ de fenofibrato	Dosis única de 40 mg de fluvastatina	(+)-3R, 5S-fluvastatina	↑ 15%	↑ 16%
160 mg/día ⁽¹⁾ de fenofibrato durante 7 días	80 mg/día de simvastatina durante 7 días	Simvastatina ácido	↓ 36%	↓ 11%
		Simvastatina	↓ 11%	↓ 17%
		Inhibidores activos de la HMG-CoA	↓ 12%	↓ 1%
		Inhibidores totales de la HMG-CoA	↓ 8%	↓ 10%
Agentes antidiabéticos				
145 mg/día ⁽¹⁾ de fenofibrato durante 10 días	Dosis única de 1 mg de glimepirida	Glimepirida	↑ 35%	↑ 18%
54 mg ⁽¹⁾ de fenofibrato 3 veces al día durante 10 días	850 mg de metformina 3 veces al día durante 10 días	Metformina	↑ 3%	↑ 6%
145 mg/día ⁽¹⁾ de fenofibrato durante 14 días	8 mg/día de rosiglitazona durante 5 días	Rosiglitazona	↑ 6%	↓ 1%
(1) Comprimido de fenofibrato (2) Cápsula con fenofibrato micronizado				

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Los pacientes deben realizar una dieta baja en lípidos antes de comenzar el tratamiento con Magnofen ya sea que se administre como monoterapia o concomitantemente con una estatina, y deben continuar con la misma durante el tratamiento. Se debe controlar periódicamente los niveles de lípidos séricos.

Se debe discontinuar el tratamiento con medicamentos que se conoce exacerban la hipertrigliceridemia (por ejemplo, beta bloqueantes, tiazidas, estrógenos) o cambiarlos por otros, si esto es posible, y tratar la ingesta excesiva de alcohol antes de considerar el tratamiento con hipolipemiantes.

Tratamiento concomitante con estatinas de la Dislipemia Mixta:

Dosis recomendada: 135 mg/día. Puede administrarse al mismo tiempo que la dosis de estatina. Deberá tenerse en cuenta las recomendaciones posológicas de cada estatina. No se ha evaluado en

estudios clínicos la co-administración a la dosis máxima de la estatina, por lo que deberá evitarse a menos que los beneficios superen los riesgos.

Hipertrigliceridemia Severa:

Dosis inicial: 45 a 135 mg/día. La dosis será determinada según la respuesta del paciente, y deberá ajustarse, en caso de ser necesario, después de determinaciones periódicas de la lipemia cada 4 u 8 semanas. La dosis máxima recomendada es de 135 mg/día.

Hipercolesterolemia Primaria o Dislipemia mixta:

Dosis recomendada: 135 mg/día.

Insuficiencia Renal:

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, el tratamiento debe ser iniciado a dosis de 45 mg/día, y debe aumentarse únicamente luego de la evaluación de los efectos de la función renal y la lipemia. En pacientes con insuficiencia renal severa, debe evitarse el uso de ácido fenofibrato.

Ancianos:

Los pacientes ancianos con función renal normal no requieren modificación de la dosis.

La elección de la dosis en pacientes ancianos debe realizarse teniendo en cuenta la función renal (véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Modo de administración:

Magnofen puede tomarse independientemente del horario de las comidas. Las cápsulas deben tragarse enteras, sin abrir, romper, disolver ni masticar.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al ácido fenofibrato, al fenofibrato o a cualquiera de los componentes del producto. Insuficiencia renal severa, incluyendo pacientes dializados. Enfermedad hepática activa, incluyendo cirrosis biliar primaria y anomalías funcionales hepáticas persistentes e inexplicables. Coleciostopatía preexistente. Mujeres en período de lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Mortalidad y morbilidad por enfermedad coronaria:

El efecto de fenofibrato de colina sobre la mortalidad y morbilidad por enfermedad coronaria y sobre la mortalidad no cardiovascular no ha sido establecido. En virtud de las semejanzas entre el ácido fenofibrato, el fenofibrato, el clofibrato y el gemfibrozil, los hallazgos de los estudios clínicos aleatorizados, placebo controlados, con estos fibratos pueden tenerse en cuenta para este producto.

En un estudio clínico aleatorizado, placebo controlado, en pacientes con diabetes mellitus tipo II, el tratamiento combinado de una estatina y fenofibrato mostró una mayor reducción, aunque no significativa, del riesgo relativo de los principales eventos adversos cardiovasculares, en comparación con la monoterapia con estatina.

En un estudio aleatorizado, placebo controlado, de 5 años de duración, en pacientes con diabetes mellitus tipo II tratados con fenofibrato, se observó con el tratamiento activo una reducción re-

lativa, no significativa, en el criterio principal de valoración de la enfermedad coronaria y una reducción significativa en el criterio de valoración secundario de los eventos cardiovasculares totales. Asimismo en el grupo fenofibrato se observó un aumento no significativo en la mortalidad total y por enfermedad coronaria, en comparación con placebo.

En un estudio clínico en pacientes post infarto de miocardio, tratados durante 5 años con clofibrato, no se encontraron diferencias en la mortalidad entre el grupo tratado con clofibrato y el grupo placebo. Sin embargo, se observó una diferencia en la incidencia de casos de colelitiasis y colecistitis que requirieron cirugía (3,0% vs. 1,8%) entre ambos grupos.

En un estudio en sujetos sin enfermedad coronaria conocida a los cuales se los trató con placebo o con clofibrato durante 5 años y se los siguió otro año más, se observó una superioridad estadísticamente significativa en la mortalidad por cualquier causa ajustada por edad superior en el grupo que recibió clofibrato en comparación con el grupo 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, incluyendo tumores malignos, complicaciones post-colecistectomía y pancreatitis. Esto confirmó el mayor riesgo de desarrollo de colecistopatía en los pacientes tratados con clofibrato observado en otros estudios.

Músculo esquelético

La monoterapia con fibratos y estatinas aumenta el riesgo de miositis o miopatía, y se ha asociado a rabdomiólisis. Los datos derivados de estudios observacionales sugieren que el riesgo de rabdomiólisis es mayor cuando los fibratos se administran junto a una estatina (con una tasa mayor observada en el uso combinado de gemfibrozil y estatinas en comparación con fenofibratos y estatinas). El riesgo de toxicidad muscular sería aumenta en los pacientes ancianos, diabéticos, con insuficiencia renal, o hipotiroidismo. Debe referirse al prospecto de la correspondiente estatina para las interacciones medicamentosas importantes que aumentan los niveles de la estatina y que podrían aumentar este riesgo.

En estudios clínicos de fase III con ácido fenofibrato, se reportó mialgia en el 3,3% de los pacientes tratados con ácido fenofibrato en monoterapia y en el 3,1% a 3,5% de los pacientes tratados con ácido fenofibrato junto con estatinas, en comparación con el 4,7% a 6,1% de los pacientes tratados con estatinas en monoterapia. En pacientes tratados con ácido fenofibrato en monoterapia, no se produjeron aumentos en la creatinina-fosfoquinasa (CPK) mayores a cinco veces el límite superior normal, pero sí en el 0,2% a 1,2% de los pacientes tratados con ácido fenofibrato conjuntamente con estatinas, en comparación con el 0,4% a 1,3% de los pacientes tratados con estatinas en monoterapia. Se debe considerar la posibilidad de miopatía en todo paciente con mialgias difusas, sensibilidad o debilidad muscular y/o marcadas elevaciones de los niveles de CPK. Los pacientes deben informar de inmediato sobre cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable, especialmente si se acompaña de malestar general o fiebre. Se deberán evaluar los niveles de CPK en los pacientes que informan sobre estos síntomas, y se deberá suspender el tratamiento con Magnofen y con la estatina si estos niveles se elevan considerablemente o si se sospecha o diagnos-

tica miopatía o miositis.

Función hepática

El ácido fenofibrato a una dosis de 135 mg/día en monoterapia o administrado conjuntamente con dosis bajas a moderadas de estatinas, se ha asociado a incrementos en las transaminasas séricas (AST o ALT). En un análisis combinado de tres estudios doble-ciego, controlados, realizados con ácido fenofibrato en monoterapia o en combinación con estatinas, se observaron aumentos tres veces mayores al límite superior normal en la ALT y AST 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 tres veces el límite superior normal en la ALT y AST. Aumentos mayores a tres veces el límite superior normal en ALT y AST ocurrieron en el 0,8% y 0,4%, de los pacientes que recibían altas dosis de estatinas como monoterapia, respectivamente. En un estudio a largo plazo con ácido fenofibrato administrado en forma conjunta con estatinas durante un período de hasta 52 semanas, se observaron aumentos de ALT y AST mayores a tres veces el límite superior normal en dos ocasiones consecutivas en el 1,2% y 0,5% de los pacientes, respectivamente. Cuando las transaminasas fueron evaluadas después de la suspensión del tratamiento o durante la continuación del mismo, se observó que éstas se habían normalizado. Los aumentos en ALT y/o AST no se vieron acompañados por incrementos en la bilirrubina ni por incrementos en la fosfatasa alcalina.

En un análisis combinado de 10 estudios placebo controlados realizados con fenofibrato, se observaron aumentos de ALT mayores a tres veces el límite superior normal en el 5,3% de los pacientes tratados con fenofibrato versus el 1,1% de los tratados con placebo. La incidencia de aumentos de las transaminasas observados con fenofibrato puede relacionarse con la dosis.

En un estudio de determinación de dosis de 8 semanas en hipertrigliceridemia, la incidencia de aumentos de ALT y AST tres veces mayor o igual al normal fue del 13% en pacientes que recibieron dosis equivalentes a 90 mg - 135 mg de ácido fenofibrato una vez al día y de 0% en aquellos que recibieron dosis equivalentes a 45 mg de ácido fenofibrato una vez o menos al día o placebo. Luego del tratamiento de semanas o varios años con fenofibratos, se han reportado hepatitis hepatocelular, hepatitis crónica activa y hepatitis colestática. En casos extremadamente raros se ha informado cirrosis asociada a hepatitis crónica activa.

Se deberá controlar la función hepática basal y realizar un monitoreo de la misma (incluidos los niveles de ALT) mientras dure el tratamiento con Magnofen, y suspender el tratamiento si los niveles enzimáticos exceden el triple del límite superior normal.

Creatinina sérica

Se han informado aumentos reversibles de la creatinina sérica en pacientes recibiendo ácido fenofibrato en monoterapia o en combinación con estatinas, así como en pacientes tratados con fenofibrato. En el análisis combinado de tres estudios doble-ciego, controlados, en los que se administró ácido fenofibrato en monoterapia o en combinación con estatinas, se observaron aumentos

> 2 mg/dl de la creatinina en el 0,8% de los pacientes tratados con ácido fenofibrato en monoterapia y en el 1,1% a 1,3% de los tratados con ácido fenofibrato conjuntamente con estatinas, en comparación con el 0% a 0,4% de los pacientes tratados con estatinas en monoterapia. Los aumentos en la creatinina sérica fueron estables en el largo plazo y retornaron a los niveles basales después de la suspensión del tratamiento. Se desconoce el significado clínico de estos hallazgos. Se sugiere el monitoreo de la función renal en pacientes con insuficiencia renal tratados con Magnofen. Se deberá considerar también el monitoreo renal en aquellos pacientes que presenten riesgo de insuficiencia renal, tales como ancianos y diabéticos.

Colelitiasis

Tanto el ácido fenofibrato como el fenofibrato, el clofibrato y el gemfibrozil, pueden elevar la excreción de colesterol en la bilis, lo que podría conducir a colelitiasis. Si se sospecha colelitiasis, se impone la realización de estudios vesiculares. En caso de observarse cálculos biliares, deberá discontinuarse el tratamiento con ácido fenofibrato.

Anticoagulantes orales

Deberá tenerse precaución cuando se administre ácido fenofibrato junto con anticoagulantes cumarínicos orales. El ácido fenofibrato puede potenciar los efectos anticoagulantes, resultando en una prolongación del tiempo de protrombina/RIN. Se recomienda el monitoreo frecuente del tiempo de protrombina/RIN y el ajuste de la dosis del anticoagulante oral hasta que el tiempo de protrombina/RIN se hayan estabilizado, a fin de evitar complicaciones hemorrágicas (véase Interacciones medicamentosas).

Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis en pacientes bajo tratamiento con fibratos, incluyendo al ácido fenofibrato. Esta situación puede representar la falta de eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia severa, un efecto farmacológico directo, o un efecto secundario mediado por cálculos en las vías biliares o formación de sedimento con obstrucción del conducto biliar común.

Cambios hematológicos

Se ha observado una disminución leve a moderada en la hemoglobina, el hematocrito y los leucocitos luego de la iniciación del tratamiento con ácido fenofibrato y fenofibrato. Sin embargo, estos niveles se estabilizaron durante la administración a largo plazo. Se han reportado casos de trombocitopenia y agranulocitosis en pacientes tratados con fenofibrato. Se recomienda un monitoreo periódico de eritrocitos y leucocitos durante los primeros doce meses de tratamiento con Magnofen.

Reacciones de hipersensibilidad

En pacientes tratados con fenofibratos se han reportado reacciones agudas de hipersensibilidad tales como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica, que requirieron hospitalización y tratamiento con corticoides.

Enfermedad venosa tromboembólica

En un estudio clínico, sobre más de 9000 pacientes, se observó en mayor proporción en el grupo tratado con fenofibrato en comparación con el grupo placebo: embolia pulmonar (1% vs. 0,7% ($p=0,022$)) y trombosis venosa profunda (1% vs. 1% ($p=0,074$)). En otro estudio clínico, una mayor proporción de pacientes tratados con clofibrato experimentó embolia pulmonar definitiva o pre-

sunta, fatal o no fatal, o tromboflebitis, en comparación con el grupo placebo (5,2% vs. 3,3% a los cinco años; p<0,01).

Disminución paradójica en los niveles de HDL

Disminuciones severas en los niveles de HDL (hasta 2 mg/dl) se han reportado provenientes de ensayos clínicos y post-comercialización en pacientes diabéticos y no diabéticos que iniciaban el tratamiento con fibratos. Esta disminución se ha visto reflejada en la disminución de la apolipoproteína A1, y ha sido reportada en el transcurso de las dos semanas a varios años del comienzo del tratamiento con fibratos. Los niveles de HDL se han mantenido disminuidos hasta que se retiró el tratamiento con fibratos; la respuesta al retiro de los fibratos es rápida y sostenida. Se desconoce el significado clínico de esta disminución en el HDL. Se recomienda un control en los niveles de HDL durante los primeros meses de tratamiento con fibratos. Si se detecta una disminución severa de los niveles de HDL, se debe discontinuar el tratamiento con fibratos y monitorear los niveles de HDL hasta conseguir el retorno a las concentraciones basales; no se debe reiniciar el tratamiento.

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de ácido fenofibrato durante el embarazo. Sólo debe administrarse Magnofen durante el embarazo si los potenciales beneficios justifican los posibles riesgos para el feto. Cuando se administre ácido fenofibrato junto con una estatina a una mujer con posibilidades de embarazo, debe remitirse al prospecto de la estatina, ya que todas las estatinas se encuentran contraindicadas en la mujer embarazada.

Lactancia

Magnofen no debe utilizarse durante la lactancia. Deberá discontinuarse la lactancia o el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del mismo para la madre.

Niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia del ácido fenofibrato en monoterapia o en combinación con estatinas en pacientes pediátricos.

Ancianos

La exposición al ácido fenofibrato no está influenciada por la edad; no obstante, debido a que los pacientes ancianos tienen mayor probabilidad de padecer insuficiencia renal, se recomienda considerar el monitoreo de la función renal en este grupo etario durante la administración de ácido fenofibrato.

Insuficiencia renal

Se debe evitar el uso de Magnofen en pacientes con insuficiencia renal severa (véase CONTRAINDICACIONES). Se requiere disminución de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (véase POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES). Se recomienda el monitoreo de la función renal en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se ha evaluado el uso de ácido fenofibrato en pacientes con insuficiencia hepática (véase CONTRAINDICACIONES Y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES).

Interacciones medicamentosas:

Anticoagulantes cumarínicos:

Se ha observado potenciación del efecto de los anticoagulantes cumarínicos con prolongación del tiempo de protrombina/RIN. Se debe tener precaución al administrar anticoagulantes cumarínicos orales junto a Magnofen. La dosis del anticoagulante debe ser disminuida para mantener el tiempo de protrombina/RIN en los niveles deseados para evitar complicaciones. Se recomienda realizar determinaciones frecuentes del tiempo de protrombina/RIN hasta comprobar que se han estabilizado dichos niveles (véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Resinas secuestradoras de ácidos biliares:

Debido a que las resinas secuestradoras de ácido biliar pueden secuestrar otras drogas, los pacientes deben tomar Magnofen por lo menos 1 hora antes o 4 a 6 horas después de la resina, para su correcta absorción.

Inmunosupresores:

Inmunosupresores tales como ciclosporina y tacrolimus pueden producir nefrotoxicidad con disminución en el clearance de creatinina y aumento en los niveles de la misma. Debido a que la excreción urinaria es la principal vía de eliminación de los fibratos (incluyendo a Magnofen), existe riesgo de que la interacción pueda conducir a deterioro de la función renal. Se deben evaluar los riesgos y beneficios de la administración de Magnofen junto con inmunosupresores y otros potenciales agentes nefrotóxicos, y emplear la menor dosis efectiva del mismo.

Colchicina:

Se han reportado casos de miopatía, incluyendo rhabdomiólisis, en la administración conjunta de fenofibratos con colchicina. Se debe tener precaución cuando se prescribe colchicina junto con fenofibratos.

REACCIONES ADVERSAS:

Reportadas en ensayos clínicos con ácido fenofibrato:

En estudios doble ciego, controlados, y estudios a largo plazo, en por lo menos el 3% de los pacientes en tratamiento con ácido fenofibrato como monodrogas o conjuntamente con una estatina se han reportado las siguientes reacciones adversas:
Gastrointestinales: constipación, diarrea, dispepsia, náuseas.
Infecciones e infestaciones: nasofaringitis, sinusitis, infección en vías respiratorias altas, bronquitis, gripe e infecciones en las vías urinarias.

Alteraciones en los resultados de laboratorio: incrementos en ALT, AST, otras enzimas hepáticas y CPK.

Musculo-esqueléticas y del tejido conectivo: artralgia, dorsalgia, espasmos musculares, mialgia, dolor en las extremidades.

Del sistema nervioso: mareos, cefalea.

Psiquiátricas: Insomnio.

Respiratorias, torácicas y mediastínicas: tos y dolor faringolaríngeo.

Vasculares: hipertensión.

Generales: fatiga, dolor.

Reportadas en ensayos clínicos con fenofibrato:

En estudios clínicos doble ciego, placebo controlados, se reportaron las siguientes reacciones adversas en por lo menos el 2% de los pacientes tratados con fenofibrato (a dosis equivalentes a 135 mg de ácido fenofibrato), y en mayor proporción que el gru-

po placebo:

Generales: dolor abdominal, dorsalgia, cefalea.

Digestivas: náuseas, constipación.

Alteraciones de los resultados de laboratorio: parámetros hepáticos anormales, aumento en AST, ALT y CPK.

Respiratorias: desórdenes respiratorios, rinitis.

Estas reacciones llevaron a la discontinuación del tratamiento en el 5% de los pacientes tratados con fenofibrato, y en el 3% de los del grupo placebo. El aumento en los niveles de los parámetros hepáticos fue el evento adverso más frecuente, llevando a la discontinuación del tratamiento con fenofibrato en el 1,6% de los pacientes en estudios doble ciego.

En casos aislados se ha reportado fotosensibilidad cutánea acompañada de reacción eritematosa, vesicular o nodular, subsecuente a la exposición de la piel a radiación ultravioleta.

Reportes post-comercialización:

Debido a que estas reacciones adversas son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar su frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la droga. Estas reacciones adversas incluyen: mialgia, rhabdomiólisis, espasmos musculares, pancreatitis, falla renal, insuficiencia renal aguda, hepatitis, cirrosis, anemia, artralgia, astenia y disminuciones marcadas en los niveles de HDL.

SOBREDOSIFICACION:

No hay un tratamiento específico para la sobredosis con ácido fenofibrato. Se debe realizar tratamiento de soporte, incluyendo el monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico. En caso de ser indicado, se debe lograr la eliminación de la droga no absorbida mediante emesis o lavado gástrico. Se deben tener las precauciones habituales para mantener el buen funcionamiento de las vías respiratorias. Debido a que el ácido fenofibrato se une en alta proporción a proteínas plasmáticas, no debe considerarse la posibilidad de hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos de:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-2247 / 4962-6666.

Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACION:

Magnofen 45: envases con 30 cápsulas de liberación prolongada.



Cápsulas de gelatina dura, tapa verde y cuerpo traslúcido conteniendo 4 microcomprimidos blancos.

Magnofen 135: envases con 30 cápsulas de liberación prolongada.



Cápsulas de gelatina dura, tapa azul y cuerpo traslúcido conteniendo 12 microcomprimidos blancos.

CONDICIONES DE CONSERVACION:

Mantener a temperatura no superior a 30° C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.386

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o efecto indeseable del medicamento. Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico. Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Última revisión: Marzo 2014



Bialiarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

7000021