

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fenofibrato Viatris 145 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 145,0 mg di fenofibrato.

Eccipienti con effetti noti: ogni compressa contiene:

- 132,00 mg di lattosio monoidrato
- 145,00 mg di saccarosio
- 0,50 mg di lecitina di soia.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, bianca, di forma allungata con impresso "145" su un lato e il "logo Fournier" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Fenofibrato Viatris 145 mg è indicato in aggiunta alla dieta e ad altri trattamenti non farmacologici (ad es. esercizio fisico, riduzione ponderale) per:

- Trattamento dell'ipertrigliceridemia grave con o senza bassi livelli di colesterolo HDL.
- Iperlipidemia mista quando una statina è controindicata o non tollerata.
- Iperlipidemia mista nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare, in aggiunta a una statina, quando i livelli di trigliceridi e di colesterolo HDL non sono adeguatamente controllati.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Le misure dietetiche iniziate prima della terapia devono essere continuate. La risposta alla terapia deve essere monitorata determinando i livelli sierici dei lipidi. Se non viene raggiunta una risposta adeguata dopo diversi mesi (ad es. 3 mesi), devono essere prese in considerazione misure terapeutiche complementari o differenti.

Posologia:

Adulti:

La dose raccomandata è di una compressa contenente 145 mg di fenofibrato assunta una volta al giorno. I pazienti in terapia con una capsula da 200 mg o una compressa da 160 mg possono passare a una compressa di fenofibrato da 145 mg senza ulteriori aggiustamenti della dose.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (≥65 anni di età)

Non è necessario alcun aggiustamento della dose. È raccomandata la dose abituale, fatta eccezione per i casi di funzionalità renale ridotta con velocità di filtrazione glomerulare stimata <60 mL/min/1,73 m² (vedere *Pazienti con compromissione renale*).

Pazienti con compromissione renale

Il fenofibrato non deve essere usato in presenza di compromissione renale grave, definita da eGFR <30 mL/min per 1,73 m².

Se l'eGFR è compresa tra 30 e 59 mL/min per 1,73 m², la dose di fenofibrato non deve superare 100 mg standard o 67 mg micronizzati una volta al giorno.

Se, durante il follow-up, l'eGFR diminuisce in modo persistente a <30 mL/min per 1,73 m², il fenofibrato deve essere interrotto.

Compromissione epatica:

Non è raccomandato l'uso di Fenofibrato Viatris 145 mg in pazienti con compromissione epatica a causa di mancanza di evidenze in merito.

Popolazione pediatrica:

La sicurezza e l'efficacia di fenofibrato nei bambini o negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Pertanto non è raccomandato l'uso di fenofibrato nei soggetti pediatrici al di sotto dei 18 anni di età.

Modo di somministrazione:

Le compresse rivestite con film possono essere assunte in qualsiasi momento della giornata, con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche). Le compresse devono essere deglutite intere con un bicchiere d'acqua.

4.3. Controindicazioni

- Insufficienza epatica (compresse cirrosi biliare e persistente anormalità della funzionalità epatica di natura non chiara);
- Nota malattia della colecisti;
- Insufficienza renale grave (velocità di filtrazione glomerulare stimata <30 mL/min/1,73 m²);
- Pancreatite cronica o acuta a eccezione della pancreatite acuta dovuta a grave ipertrigliceridemia;
- Nota fotoallergia o reazione di fotosensibilità durante il trattamento con fibrati o ketoprofene;
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Inoltre, Fenofibrato Viatris 145 mg non deve essere assunto da pazienti allergici alle arachidi, all'olio di arachidi o alla lecitina di soia o a prodotti correlati a causa del rischio di reazioni di ipersensibilità.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Cause secondarie dell'iperlipidemia:

Cause secondarie dell'ipercolesterolemia, quali diabete mellito di tipo 2 non controllato, ipotiroidismo, sindrome nefrotica, disproteinemia, malattia epatica ostruttiva o alcolismo, devono essere trattate adeguatamente prima di iniziare la terapia con fenofibrato. Cause secondarie dell'ipercolesterolemia correlate ad un trattamento farmacologico possono essere osservate con diuretici, β -bloccanti, estrogeni, progestinici, contraccettivi orali combinati, agenti immunosoppressori e inibitori della proteasi. In questi casi si deve accertare se l'iperlipidemia sia di natura primaria o secondaria (possibile aumento dei valori lipidici causato da questi agenti terapeutici).

Funzionalità epatica:

Come con altri agenti ipolipemizzanti, in alcuni pazienti sono stati segnalati aumenti dei livelli delle transaminasi. Nella maggioranza dei casi, questi aumenti sono stati transitori, lievi e asintomatici. Si raccomanda di monitorare i livelli delle transaminasi ogni 3 mesi durante i primi 12 mesi di trattamento e successivamente a cadenza periodica. È necessario prestare attenzione ai pazienti che sviluppano un aumento dei livelli delle transaminasi e la terapia deve essere interrotta se i livelli di

AST (SGOT) e ALT (SGPT) aumentano fino a valori superiori a 3 volte il limite superiore della norma. In presenza di sintomi indicativi di epatite (ad es. ittero, prurito) e con diagnosi confermata da analisi di laboratorio, la terapia con fenofibrato deve essere interrotta.

Pancreas:

È stata segnalata pancreatite nei pazienti che assumono fenofibrato (vedere paragrafi Controindicazioni ed Effetti indesiderati). Questo effetto può rappresentare una mancanza di efficacia nei pazienti con ipertrigliceridemia grave, un effetto diretto del farmaco o un fenomeno secondario mediato dalla presenza di calcoli biliari o dalla formazione di masse dense con ostruzione del dotto biliare comune.

Muscolo:

È stata segnalata tossicità muscolare, compresi casi rari di rabdomiolisi, con o senza insufficienza renale, a seguito della somministrazione di fibrati o di altri agenti ipolipemizzanti. L'incidenza di questo disturbo aumenta in caso di ipoalbuminemia e di insufficienza renale pregressa. I pazienti con fattori predisponenti alla miopatia e/o alla rabdomiolisi, compresi età superiore ai 70 anni, anamnesi personale o familiare di patologie muscolari ereditarie, compromissione renale, ipotiroidismo ed elevato consumo di alcolici, possono essere soggetti a un maggior rischio di sviluppare rabdomiolisi. Per questi pazienti, devono essere soppesati attentamente i benefici e i rischi potenziali della terapia con fenofibrati.

Si deve sospettare tossicità muscolare nei pazienti che presentano mialgia diffusa, miosite, crampi e debolezza muscolari e/o aumenti marcati della creatinfosfochinasi (livelli superiori a 5 volte l'intervallo superiore della norma). In questi casi, il trattamento con fenofibrato deve essere interrotto. Il rischio di tossicità muscolare può essere aumentato se il farmaco viene somministrato con un altro fibrato o un inibitore della HMG-CoA reduttasi, in particolare in caso di patologia muscolare preesistente. Di conseguenza, la prescrizione concomitante di fenofibrato con un inibitore della HMG-CoA reduttasi o un altro fibrato deve essere riservata ai pazienti con dislipidemia combinata grave ed elevato rischio cardiovascolare, senza anamnesi di patologia muscolare e con un attento monitoraggio della potenziale tossicità muscolare.

Funzionalità renale:

Fenofibrato Viatris è controindicato in caso di compromissione renale grave (vedere paragrafo 4.3). Fenofibrato Viatris deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata. La dose deve essere aggiustata nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare stimata compresa tra 30 e 59 mL/min/1,73 m² (vedere paragrafo 4.2).

Sono stati riportati aumenti reversibili della creatinina sierica nei pazienti trattati con fenofibrato in monoterapia o somministrato in concomitanza a statine. Gli aumenti della creatinina sierica sono stati generalmente stabili nel tempo, senza evidenza di aumenti continui della creatinina sierica in caso di terapia a lungo termine, e hanno mostrato una tendenza a tornare ai valori basali in caso di interruzione del trattamento.

Durante gli studi clinici, il 10% dei pazienti ha presentato un aumento della creatinina dal basale, superiore a 30 µmol/L con la somministrazione concomitante di fenofibrato e simvastatina, rispetto al 4,4% con una statina in monoterapia. Lo 0,3% dei pazienti in terapia concomitante ha mostrato aumenti clinicamente rilevanti della creatinina fino a valori >200 µmol/L.

Il trattamento deve essere interrotto quando il livello della creatinina è del 50% al di sopra del limite superiore della norma. Si raccomanda di misurare la creatinina nei primi 3 mesi dopo l'inizio del trattamento e successivamente a cadenza periodica.

Eccipienti:

Questo medicinale contiene lattosio, pertanto i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento glucosio-galattosio non devono assumerlo.

Questo medicinale contiene saccarosio, pertanto i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento glucosio-galattosio o da deficit di sucralasi-isomaltasi non devono assumerlo.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Anticoagulanti orali:

Il fenofibrato intensifica l'effetto degli anticoagulanti orali e può aumentare il rischio di sanguinamento. Si raccomanda di ridurre la dose degli anticoagulanti di circa un terzo all'inizio del trattamento e quindi di aggiustarla gradualmente, se necessario, in base al monitoraggio dell'INR (Rapporto internazionale normalizzato).

Ciclosporina:

Durante la somministrazione concomitante di fenofibrato e ciclosporina sono stati segnalati alcuni casi gravi di compromissione reversibile della funzionalità renale. Pertanto, la funzionalità renale di questi pazienti deve essere monitorata attentamente e il trattamento con fenofibrato deve essere interrotto in caso di grave alterazione dei parametri di laboratorio.

Inibitori della HMG-CoA reduttasi e altri fibrati:

Il rischio di grave tossicità muscolare aumenta in caso di somministrazione concomitante di un fibrato con inibitori della HMG-CoA reduttasi o altri fibrati. Tale terapia di associazione deve essere usata con cautela e i pazienti devono essere monitorati attentamente per individuare eventuali segni di tossicità muscolare (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Glitazoni:

Durante la somministrazione concomitante di fenofibrato e glitazoni sono stati riportati alcuni casi di riduzione paradossa reversibile del colesterolo HDL. Si raccomanda pertanto di monitorare il colesterolo HDL se uno di questi componenti è aggiunto all'altro e di interrompere una delle terapie in caso di valori eccessivamente bassi.

Enzimi del citocromo P450:

Studi in vitro su microsomi epatici umani indicano che il fenofibrato e l'acido fenofibrico non sono inibitori delle isoforme CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 o CYP1A2 del citocromo (CYP) P450. A concentrazioni terapeutiche, sono deboli inibitori del CYP2C19 e del CYP2A6 e inibitori da lievi a moderati del CYP2C9.

I pazienti a cui vengono somministrati in concomitanza fenofibrato e farmaci con uno stretto indice terapeutico metabolizzati dal CYP2C19, dal CYP2A6 e in particolare dal CYP2C9 devono essere monitorati attentamente e, se necessario, si raccomanda l'aggiustamento della dose di questi farmaci.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza: Dati adeguati relativi all'uso di fenofibrato in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali non hanno evidenziato effetti teratogeni. Sono stati osservati effetti embriotossici alle dosi che hanno provocato tossicità nelle madri (vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Pertanto, Fenofibrato Viartis 145 mg deve essere usato durante la gravidanza solo dopo un'accurata valutazione del rapporto beneficio/rischio.

Allattamento: Non è noto se fenofibrato e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati non può essere escluso. Pertanto, fenofibrato non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità: Negli animali sono stati osservati effetti reversibili sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). I dati clinici sulla fertilità relativi all'uso di Fenofibrato Viartis non esistono.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Fenofibrato Viatris 145 mg non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Le reazioni avverse da farmaco (ADR) segnalate più comunemente durante la terapia con fenofibrato sono disturbi digestivi, gastrici o intestinali.

Durante gli studi clinici controllati con placebo (n=2 344) e dopo l'immissione in commercio sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati, alle frequenze riportate di seguito:

| Classificazione per sistemi e organi MedDRA | Comune $\geq 1/100$, $< 1/10$ | Non comune $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$ | Raro $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$ | Molto raro $< 1/10\ 000$ inclusi casi isolati | Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) |
|--|--|---|--|---|--|
| Patologie del sistema emolinfopoietico | | | Emoglobina ridotta Conta leucocitaria ridotta | | |
| Disturbi del sistema immunitario | | | Ipersensibilità | | |
| Patologie del sistema nervoso | | Cefalea | | | |
| Patologie vascolari | | Tromboembolia (embolia polmonare, trombosi venosa profonda)* | | | |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | | | | | Malattia polmonare interstiziale ^a |
| Patologie gastrointestinali | Segni e sintomi gastrointestinali (dolore addominale, nausea, vomito, diarrea, flatulenza) | Pancreatite* | | | |
| Patologie epatobiliari | Transaminasi aumentate (vedere paragrafo 4.4) | Colelitiasi (vedere paragrafo 4.4) | Epatite | | Ittero, complicanze della colelitiasi ^a (ad es. colecistite, colangite, colica biliare) |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | Ipersensibilità cutanea (ad es. eruzione cutanea, prurito, orticaria) | Alopecia Reazioni di fotosensibilità | | Reazioni cutanee gravi ^a (ad es. eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica) |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e osseo | | Patologia muscolare (ad es. mialgia, miosite, spasmi e debolezza muscolari) | | | Rabdomiolisi ^a |

| | | | | | |
|---|--|------------------------------|------------------------|--|-------------------------|
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | | Disfunzione sessuale | | | |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | | | | | Stanchezza ^a |
| Esami diagnostici | Livello di omocisteina ematica aumentato** | Creatinina ematica aumentata | Urea ematica aumentata | | |

*: Nello studio FIELD, uno studio randomizzato controllato con placebo, condotto su 9 795 pazienti con diabete mellito di tipo 2, è stato osservato un aumento statisticamente significativo dei casi di pancreatite nei pazienti trattati con fenofibrato rispetto a quelli trattati con placebo (0,8% rispetto a 0,5%; p = 0,031). Nello stesso studio è stato segnalato un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di embolia polmonare (0,7% nel gruppo placebo rispetto a 1,1% nel gruppo fenofibrato; p = 0,022) e un aumento non statisticamente significativo delle trombosi venose profonde (placebo 1,0% [48/4 900 pazienti] rispetto a fenofibrato 1,4% [67/4 895 pazienti]; p = 0,074).

** : Nello studio FIELD l'aumento medio del livello di omocisteina ematica nei pazienti trattati con fenofibrato è stato di 6,5 µmol/L, reversibile all'interruzione del trattamento. L'aumento del rischio di eventi trombotici venosi può essere correlato al livello aumentato di omocisteina. La significatività clinica di questo effetto non è chiara.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

Sono stati segnalati solo casi aneddotici di sovradosaggio con fenofibrato. Nella maggior parte dei casi non sono stati segnalati sintomi da sovradosaggio.

Non è conosciuto un antidoto specifico. Se si sospetta un sovradosaggio, si deve ricorrere al trattamento sintomatico e istituire appropriate misure di supporto necessarie. Il fenofibrato non può essere eliminato con l'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Agenti ipolipemizzanti/ipocolesterolemizzanti e ipotrigliceridemizzanti/fibrati.
Codice ATC: C10 AB 05

Il fenofibrato è un derivato dell'acido fibrico i cui effetti sulla modificazione dell'assetto lipidico riportati nell'uomo sono mediati dall'attivazione dell'alfa recettore attivato da proliferatori dei perossisomi (Peroxisome Proliferator Activated Receptor type alfa, PPAR α).

Attraverso l'attivazione del PPAR α , il fenofibrato aumenta la lipolisi e l'eliminazione delle particelle aterogeniche ricche in trigliceridi dal plasma, attivando la lipasi lipoproteica e riducendo la produzione

di apoproteina CIII. L'attivazione del PPAR α induce anche un aumento della sintesi delle apoproteine AI e AII.

L'effetto sopra descritto del fenofibrato sulle lipoproteine porta ad una riduzione delle frazioni a densità molto bassa e bassa (VLDL e LDL) contenenti apoproteina B e a un aumento delle frazioni di lipoproteine ad alta densità (HDL) contenenti apoproteine AI e AII.

Inoltre, attraverso la modulazione della sintesi e del catabolismo delle frazioni di VLDL, il fenofibrato aumenta la clearance delle LDL e riduce le LDL piccole e dense, i livelli delle quali sono elevati nel fenotipo delle lipoproteine aterogeniche, un'alterazione comune nei pazienti a rischio di coronaropatia. Durante gli studi clinici con fenofibrato, il colesterolo totale e i trigliceridi si sono ridotti rispettivamente del 20-25% e del 40-55% e il colesterolo HDL è aumentato del 10-30%.

Nei pazienti ipercolesterolemici, dove i livelli del colesterolo LDL sono ridotti del 20%-35%, l'effetto complessivo sul colesterolo risulta in una diminuzione del rapporto tra colesterolo totale e colesterolo HDL, colesterolo LDL e colesterolo HDL o Apo B e Apo AI, che sono tutti marcatori di rischio aterogenico.

Esistono evidenze del fatto che il trattamento con fibrati può ridurre gli eventi legati a coronaropatie, ma non è stato dimostrato che i fibrati riducano la mortalità per tutte le cause nella prevenzione primaria o secondaria di malattia cardiovascolare.

Lo studio clinico Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) sui lipidi era uno studio randomizzato, controllato con placebo, condotto su 5 518 pazienti con diabete mellito di tipo 2, trattati con fenofibrato in aggiunta a simvastatina. La terapia con fenofibrato più simvastatina non ha dimostrato differenze significative rispetto alla monoterapia con simvastatina, nell'esito primario composto di infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e morte cardiovascolare (rapporto di rischio [HR] 0,92, IC al 95% 0,79-1,08, $p = 0,32$; riduzione del rischio assoluto: 0,74%). Nel sottogruppo prespecificato di pazienti con dislipidemia, definiti come i pazienti nel terzile più basso dell'HDL-C (≤ 34 mg/dL o 0,88 mmol/L) e nel terzile più alto dei TG (≥ 204 mg/dL o 2,3 mmol/L) al basale, la terapia con fenofibrato più simvastatina ha dimostrato una riduzione relativa del 31%, rispetto alla monoterapia con simvastatina, per l'esito primario composto (rapporto di rischio [HR] 0,69, IC al 95% 0,49-0,97, $p = 0,03$; riduzione del rischio assoluto: 4,95%). L'analisi di un altro sottogruppo prespecificato ha identificato un'interazione trattamento-per-genere statisticamente significativa ($p = 0,01$), indicando un possibile beneficio di trattamento della terapia in associazione negli uomini ($p = 0,037$), ma un rischio potenzialmente più elevato per l'esito primario nelle donne sottoposte alla terapia di associazione, rispetto alla monoterapia con simvastatina ($p = 0,069$). Ciò non è stato osservato nel succitato sottogruppo di pazienti con dislipidemia, ma non vi è stata inoltre una chiara evidenza di beneficio nelle donne con dislipidemia trattate con fenofibrato più simvastatina, e non si è potuto escludere un possibile effetto dannoso in questo sottogruppo.

I depositi extravascolari di colesterolo (xantomi tendinei e tuberosi) possono essere marcatamente ridotti o eliminati completamente durante la terapia con fenofibrato.

I pazienti con livelli aumentati di fibrinogeno trattati con fenofibrato hanno mostrato significative riduzioni di questo parametro così come quelli con livelli aumentati di Lp(a). Altri marcatori dell'infiammazione, come la proteina C reattiva, sono stati ridotti col trattamento con fenofibrato.

L'effetto uricosurico del fenofibrato, che porta a una riduzione dei livelli di acido urico di circa il 25%, può essere considerato un ulteriore beneficio nei pazienti dislipidemicici con iperuricemia.

Il fenofibrato ha mostrato di possedere un effetto antiaggregante sulle piastrine negli animali e in uno studio clinico che ha mostrato una riduzione dell'aggregazione piastrinica indotta da ADP, acido arachidonico e adrenalina.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Fenofibrato Viartis 145 mg compressa rivestita con film contiene 145 mg di nanoparticelle di fenofibrato.

Assorbimento:

La massima concentrazione plasmatica (C_{max}) si verifica tra le 2 e le 4 ore dopo la somministrazione per via orale. Le concentrazioni plasmatiche restano stabili durante il trattamento continuato in ogni singolo soggetto.

Contrariamente a quanto avviene con le precedenti formulazioni di fenofibrato, la massima concentrazione plasmatica e l'esposizione totale della formulazione in nanoparticelle è indipendente dall'assunzione di cibo. Pertanto, Fenofibrato Viatri 145 mg può essere assunto indipendentemente dai pasti.

Uno studio sugli effetti da cibo che prevedeva la somministrazione della nuova formulazione in compresse da 145 mg di fenofibrato a soggetti sani di sesso maschile e femminile a digiuno e durante un pasto ricco di grassi, ha dimostrato che l'esposizione (AUC e Cmax) all'acido fenofibrico non è influenzata dal cibo.

Distribuzione:

L'acido fenofibrico si lega fortemente alle albumine plasmatiche (più del 99%).

Metabolismo ed escrezione:

Dopo la somministrazione per via orale, il fenofibrato viene rapidamente idrolizzato dalle esterasi al metabolita attivo acido fenofibrico. Il fenofibrato immodificato non può essere rilevato nel plasma. Il fenofibrato non è un substrato del CYP 3A4. Il metabolismo microsomiale epatico non è coinvolto.

Il farmaco è escreto principalmente nelle urine. Praticamente tutto il farmaco viene eliminato entro 6 giorni. Il fenofibrato è principalmente escreto sotto forma di acido fenofibrico e del suo coniugato glucuronidato. Nei pazienti anziani la clearance plasmatica totale apparente dell'acido fenofibrico non viene modificata.

Studi di cinetica dopo somministrazione di una dose singola e dopo trattamento continuato hanno dimostrato che il farmaco non si accumula. L'acido fenofibrico non viene eliminato con l'emodialisi.

L'emivita plasmatica di eliminazione dell'acido fenofibrico è di circa 20 ore.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

In uno studio preclinico di tre mesi condotto sui ratti, con somministrazione per via orale di acido fenofibrico, il metabolita attivo del fenofibrato, si sono osservate tossicità per i muscoli scheletrici (in particolare quelli ricchi di miofibre ossidative lente di tipo I), degenerazione cardiaca, anemia e calo ponderale. A dosi fino a 30 mg/kg, circa 17 volte l'esposizione alla dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD), non è stata osservata tossicità scheletrica. A un'esposizione circa 3 volte l'esposizione alla MRHD non si sono osservati segni di cardiomiopatia. Nei cani trattati per 3 mesi si sono sviluppate erosioni e ulcere reversibili nel tratto gastrointestinale. In questo studio, a un'esposizione circa 5 volte l'esposizione alla MRHD, non si sono osservate lesioni gastrointestinali.

Gli studi sulla mutagenicità del fenofibrato sono risultati negativi.

Nei ratti e nei topi, ad alti dosaggi, sono stati evidenziati tumori epatici attribuibili alla proliferazione del perossisoma. Questi eventi sono specifici dei piccoli roditori e non sono stati osservati in altre specie animali. Ciò non è rilevante per l'impiego terapeutico nell'uomo.

Studi condotti sui topi, ratti e conigli non hanno evidenziato effetti teratogeni. Sono stati osservati effetti embriotossici alle dosi che provocavano tossicità nelle madri. Ad alte dosi, è stato osservato un prolungamento del periodo di gestazione e difficoltà durante il parto.

In uno studio di tossicità a dose ripetuta di acido fenofibrico condotto in cani giovani sono state osservate ipospermia, vacuolizzazione testicolare e immaturità degli ovari. Negli studi preclinici di tossicità riproduttiva condotti con il fenofibrato non sono stati tuttavia riscontrati effetti sulla fertilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo:

- Saccarosio
- Lattosio monoidrato
- Cellulosa microcristallina silicizzata

- Cropsovidone
- Ipromellosa
- Sodio laurilsolfato
- Docusato sodico
- Magnesio stearato

Rivestimento:

- Polivinile alcool
- Titanio diossido (E171)
- Talco
- Lecitina di soia
- Gomma xantana.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister termoformati (in PVC/PE/PVDC trasparente sigillati con un foglio di alluminio). Blister da 10 o 14 compresse

Scatole da 10, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98 e 100 compresse.

Confezioni ospedaliere: 280 (10 x 28) e 300 (10 x 30) compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan SpA, via Vittor Pisani 20 – 20124 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco