

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FULCRO 200 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula rigida contiene:

- Principio attivo: fenofibrato mg 200;
- Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato (101 mg).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide per uso orale

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

FULCRO 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

La risposta alla terapia deve essere monitorata attraverso la determinazione dei valori dei lipidi sierici. Se dopo diversi mesi (ad esempio 3 mesi) non si ottiene una risposta adeguata, si dovranno considerare misure terapeutiche complementari o differenti.

Posologia

Adulti

La dose consigliata è di 1 capsula da 200 mg di FULCRO al giorno.

Durante la terapia con FULCRO 200 mg capsule rigide vanno rispettate le necessarie misure dietetiche.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di fenofibrato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite.

Non ci sono dati disponibili. Di conseguenza, non è raccomandato l'uso di fenofibrato in soggetti pediatrici di età inferiore ai 18 anni.

Popolazioni speciali

Anziani (≥ 65 anni di età)

Non è necessario un aggiustamento della dose. Si raccomanda la dose abituale, tranne quando si verifica una riduzione della funzionalità renale con velocità di filtrazione glomerulare stimata <60 ml/min/1,73 (vedere *Pazienti con compromissione renale*)

Pazienti con compromissione renale

I fenofibrati non devono essere usati se è presente una grave insufficienza renale, definita come eGFR <30 mL/min per 1,73 m².

Se la eGFR è compresa tra 30 e 59 mL/min per 1,73 m², la dose di fenofibrato non deve superare i 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, i fenofibrati devono essere interrotti.

Pazienti con compromissione epatica

FULCRO 200 mg capsule rigide non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica a causa della mancanza di dati.

Modo di somministrazione

Uso orale. Le capsule devono essere deglutite intere durante il pasto.

4.3 Controindicazioni

FULCRO è controindicato nei seguenti casi:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- insufficienza epatica (compresa la cirrosi biliare) e persistenti anomalie della funzionalità epatica di natura non chiara;
- insufficienza renale grave (velocità di filtrazione glomerulare stimata <30 mL/min/1,73 m²);
- fotoallergia nota o reazioni di fototossicità durante il trattamento con fibrati o ketoprofene;
- nota malattia della colecisti;
- pancreatite acuta o cronica ad eccezione della pancreatite acuta dovuta a grave ipertrigliceridemia
- allattamento.

Il medicinale non deve essere impiegato in età pediatrica non essendo ancora disponibile un'esperienza sufficiente.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Cause secondarie di iperlipidemia

Le cause secondarie di iperlipidemia, quali diabete mellito di tipo 2 non controllato, ipotiroidismo, sindrome nefrosica, disproteinemia, epatopatia ostruttiva, trattamento farmacologico, alcolismo, devono essere adeguatamente trattate prima di considerare una terapia a base di fenofibrato.

Prima di ricorrere all'impiego del medicinale è consigliabile saggiare l'efficacia di un trattamento dietetico ipolipemizzante.

Se dopo diversi mesi di somministrazione di fenofibrato (da 3 a 6 mesi) i livelli lipidici sierici non si sono ridotti in modo soddisfacente, dovrebbero essere prese in considerazione misure terapeutiche complementari o differenti.

Funzionalità renale

FULCRO è controindicato in caso di compromissione renale grave (vedere paragrafo 4.3).

FULCRO deve essere usato con cautela nei pazienti con lieve o moderata insufficienza renale. La dose deve essere regolata in pazienti la cui velocità di filtrazione glomerulare stimata è compresa tra 30 e 59 mL/min/1,73 m² (vedere paragrafo 4.2).

Aumenti reversibili della creatinina sierica sono stati riportati in pazienti trattati con fenofibrato in monoterapia o co-somministrato con statine. Aumenti della creatinina sierica sono stati generalmente stabili nel tempo senza nessuna evidenza di un continuo aumento della creatinina sierica con la terapia a lungo termine e con la tendenza a tornare a livelli normali dopo l'interruzione del trattamento.

Durante gli studi clinici, il 10% dei pazienti ha avuto un aumento della creatinina dai livelli basali a livelli superiori ai 30 µmol/L durante la co-somministrazione di fenofibrati e simvastatina rispetto al 4,4% con la

statina in monoterapia. Lo 0,3% dei pazienti trattati con la co-somministrazione ha avuto aumenti clinicamente rilevanti della creatinina a valori > 200 µmol/L.

Il trattamento deve essere interrotto quando il livello di creatinina è del 50% al di sopra del limite superiore di normalità. Si raccomanda di controllare la creatinina nei primi 3 mesi successivi all'inizio del trattamento e dopo periodicamente.

Funzionalità epatica

Come per altri farmaci ipolipemizzanti, sono stati riportati, in alcuni pazienti, aumenti dei livelli delle transaminasi. Nella maggioranza dei casi questo aumento è stato di carattere transitorio, lieve ed asintomatico.

Si raccomanda di effettuare frequenti controlli delle prove di funzionalità epatica (in particolare monitorare i livelli di transaminasi ogni 3 mesi durante i primi 12 mesi di trattamento), e dopo periodicamente, dei tassi ematici, dei lipidi ed esami emocromocitometrici.

Attenzione deve essere riservata ai pazienti che sviluppano un aumento dei livelli di transaminasi e il trattamento deve essere interrotto se i livelli di AST e ALT aumentano più di 3 volte rispetto al limite superiore dei valori normali.

In presenza di eventuali sintomi indicativi di un'epatite (ad es. ittero, prurito), devono essere condotti opportuni esami di laboratorio e, se necessario, il trattamento con fenofibrato deve essere interrotto.

Nel caso che la risposta al farmaco non sia soddisfacente o in presenza di persistente anormalità delle prove di funzionalità epatica, si consiglia di sospendere il trattamento.

Da usare con cautela con un'anamnesi di epatopatia.

Pancreatite

Come per altri fibrati, sono stati segnalati casi di pancreatite in pazienti che assumono fenofibrato (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). Ciò può rappresentare una mancata efficacia in pazienti con ipertrigliceridemia severa, un effetto diretto del farmaco o un fenomeno secondario a formazione di calcoli o depositi sabbiosi nel tratto biliare con ostruzione del dotto biliare.

Sistema muscolare

A seguito di somministrazione di fibrati o di altri agenti ipolipemizzanti, sono stati segnalati casi di tossicità muscolare, compresi rarissimi casi di rhabdomiolisi con o senza insufficienza renale.

L'incidenza di questi effetti aumenta in caso di ipoalbuminemia e pregressa insufficienza renale.

Pazienti con fattori di predisposizione alla miopatia e/o alla rhabdomiolisi, con età superiore ai 70 anni, storia personale o familiare di disturbi muscolari ereditari, insufficienza renale, ipotiroidismo ed elevato consumo di alcool possono presentare un maggior rischio di sviluppare rhabdomiolisi. Per questi pazienti i possibili rischi e benefici della terapia con fenofibrato devono essere attentamente valutati.

La tossicità muscolare deve essere sospettata nei pazienti che presentano una mialgia diffusa, miosite, crampi muscolari, debolezza e/o un aumento marcato della CPK (livelli superiori di 5 volte i valori normali). 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 con un inibitore della HMG-CoA reduttasi, particolarmente nei casi di preesistente malattia muscolare. Conseguentemente, la co-prescrizione di fenofibrato con un inibitore della HMG-CoA reduttasi deve essere riservata ai pazienti con dislipidemia combinata grave ed elevato rischio cardiovascolare senza una storia pregressa di miopatia e monitorando attentamente la potenziale tossicità muscolare.

Cautela deve essere usata nel trattamento di soggetti con bassi livelli sierici di albumina per la possibile insorgenza di mialgie, crampi muscolari e rhabdomiolisi con aumento dei livelli di creatininkinasi.

Da usare con cautela in soggetti con ulcera peptica poiché quest'ultima potrebbe riattivarsi.

Per pazienti iperlipidemici che assumono estrogeni o contraccettivi contenenti estrogeni deve essere accertato se si tratti di iperlipidemia di natura primaria o secondaria (possibile aumento dei valori lipidici causato da estrogeni assunti per via orale).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

FULCRO contiene lattosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Anticoagulanti orali

Il fenofibrato aumenta l'effetto degli anticoagulanti orali e può aumentare il rischio di sanguinamento. Si raccomanda di ridurre la dose di anticoagulanti di circa un terzo all'inizio del trattamento e successivamente di aggiustarla gradualmente, se necessario, in base all'INR (International Normalised Ratio).

Ciclosporina

Alcuni casi severi di alterazione reversibile della funzionalità renale sono stati riportati durante l'assunzione concomitante di fenofibrato e ciclosporina. La funzionalità renale in questi pazienti deve perciò essere strettamente monitorata e il trattamento con fenofibrato interrotto in caso di gravi alterazioni dei parametri di laboratorio.

Inibitori della HMG-CoA reduttasi e altri fibrati

Il rischio di tossicità muscolare grave è aumentato se un fibrato viene somministrato in concomitanza con un inibitore della HMG-CoA reduttasi o con un altro fibrato. Tale combinazione terapeutica deve essere utilizzata con cautela e i pazienti devono essere attentamente monitorati per la comparsa di segni di tossicità muscolare (vedere paragrafo 4.4).

Glitazoni

Sono stati riportati alcuni casi di riduzione paradossale reversibile del colesterolo-HDL durante la somministrazione combinata di fenofibrato e glitazoni. Pertanto si raccomanda di monitorare i valori di colesterolo-HDL se uno di questi componenti è aggiunto all'altro e interrompere la terapia di entrambi se i valori di colesterolo-HDL sono troppo bassi.

Enzimi del citocromo P450

Studi in vitro con 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. Essi sono deboli inibitori del CYP2C19 e CYP2A6, e inibitori lievi-moderati del CYP2C9 alle concentrazioni terapeutiche.

I pazienti che assumono fenofibrato e farmaci metabolizzati dal CYP2C19, CYP2A6 e specialmente dal CYP2C9 e che hanno un ristretto indice terapeutico, devono essere attentamente monitorati e, se necessario, si raccomanda di aggiustare la dose di questi farmaci.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati adeguati relativi all'impiego di fenofibrato nelle donne in gravidanza.

Gli studi effettuati fino ad ora sugli animali non hanno dimostrato alcun effetto teratogeno. Sono stati riscontrati effetti embriotossici nell'intervallo di dosi che hanno provocato tossicità nelle madri (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio nell'uomo non è noto. Pertanto, FULCRO 200 mg capsule rigide deve essere usato durante la gravidanza solamente dopo aver attentamente valutato il rapporto rischio/beneficio.

Allattamento

Non è noto se il fenofibrato e/o i suoi metaboliti sono escreti nel latte umano. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Pertanto il fenofibrato non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità: sono stati osservati effetti reversibili sulla fertilità negli animali (vedere paragrafo 5.3). Non ci sono dati clinici sulla fertilità con l'uso di FULCRO.

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

Non sono segnalati particolari effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più comunemente segnalate durante il trattamento con fenofibrato sono disturbi digestivi, gastrici o intestinali.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati durante studi clinici controllati verso placebo (n= 2344) alle frequenze sotto riportate:

Classificazione Organo Sistema (MedDRA)	Comuni ≥1/100, <1/10	Non comuni ≥1/1.000, <1/100	Rari ≥1/10.000, <1/1.000
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso		Cefalea	
Patologie vascolari		Tromboembolia (embolia polmonare, trombosi venosa profonda)*.	
Patologie gastrointestinali	Patologia gastrointestinale (dolore addominale, nausea, vomito, diarrea, flatulenza).	Pancreatite*	
Patologie epatobiliari		Colelitiasi	Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Ipersensibilità cutanea (es rash, prurito, orticaria).	Alopecia, Reazione di fotosensibilità.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Patologia muscolare (es mialgia, miosite, aumento della CPK, spasmi muscolari e debolezza).	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Disfunzione sessuale	
Esami diagnostici	Transaminasi aumentate, Livello di omocisteina nel sangue aumentato **	Creatinina ematica aumentata	Emoglobina ridotta, Conta leucocitaria diminuita, Urea ematica aumentata.

*Nello studio FIELD, uno studio randomizzato controllato con placebo, eseguito su 9795 pazienti con diabete mellito di tipo 2, un aumento statisticamente significativo dei casi di pancreatite è stato osservato nei pazienti che ricevevano fenofibrato rispetto a coloro che ricevevano il placebo (0,8% contro 0,5 %; p=0,031). Nello stesso studio, è stato riportato un aumento statisticamente significativo dell'aumento di

incidenza di embolia polmonare (0,7% nel gruppo trattato con placebo contro 1,1% nel gruppo trattato con fenofibrato; $p=0,022$) e un aumento non statisticamente significativo delle trombosi venose profonde (placebo: 1,0% [48/4900 pazienti] contro fenofibrato 1,4% [67/4895 pazienti]; $p=0,074$).

** Nello studio FIELD l'aumento medio del livello di omocisteina nel sangue nei pazienti trattati con fenofibrato era 6,5 $\mu\text{mol/L}$, ed era reversibile alla sospensione del trattamento con fenofibrato. L'aumento del rischio di eventi trombotici venosi può essere correlato all'aumentato livello di omocisteina. Il significato clinico di questo fenomeno non è chiaro.

Sono stati riportati anche i seguenti effetti indesiderati: varie forme di aritmie cardiache, segni di disfunzione renale, quali disuria, oliguria, ematuria e proteinuria, polifagia e aumento di peso.

Oltre agli eventi segnalati negli studi clinici, i seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati spontaneamente durante la commercializzazione di fenofibrato. Dai dati disponibili non si può stimare una frequenza precisa che perciò è da considerarsi "non nota";

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: Malattia polmonare interstiziale

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: Rabbdomiolisi

Patologie epatobiliari: ittero, complicanze della colelitiasi (ad es. colecistite, colangite, colica biliare).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: gravi reazioni cutanee (ad es. eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: Affaticamento.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

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 uno specifico antidoto.

Se si sospetta un sovradosaggio, si deve ricorrere al trattamento sintomatico ed istituire appropriate misure di supporto.

Il fenofibrato non può essere eliminato con l'emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze ipolipemizzanti, ipocolesterolemizzanti ed ipotrigliceridemizzanti. Fibrati.

Codice ATC: C10AB05

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 attivante la proliferazione dei perossisomi (Peroxisome Proliferator Activated Receptor type alfa o PPAR α).

Attraverso l'attivazione del PPAR α , il fenofibrato aumenta la lipolisi e l'eliminazione delle particelle aterogene 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 ad 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 per le lipoproteine aterogeniche, un'alterazione comune nei pazienti a rischio di malattia cardiaca coronarica.

Durante gli studi clinici con fenofibrato, il colesterolo totale ed 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 marker di rischio aterogenico.

FULCRO inibisce la sintesi epatica degli acidi grassi, dei trigliceridi e del colesterolo. Per il colesterolo tale inibizione avviene a livello dell'HMG-CoA- reduttasi enzima chiave della sintesi del colesterolo. Di conseguenza si ha una diminuzione dei tassi plasmatici delle lipoproteine ad alto potere aterogenico.

Accanto a queste fondamentali proprietà ipolipidemizzanti sono stati dimostrati sperimentalmente e clinicamente un effetto ipouricemizzante e un effetto antiaggregante piastrinico.

Esistono evidenze del fatto che il trattamento con fibrati può ridurre gli eventi legati a patologie coronariche, 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 verso placebo, condotto su 5518 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 composito 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 composito (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 in 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 ridotti col trattamento con fenofibrato.

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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.

Il medicinale immodificato non è ritrovabile a livello plasmatico, mentre lo è il maggiore metabolita plasmatico, farmacologicamente attivo, l'acido fenofibrico.

La concentrazione plasmatica media è dell'ordine di 15 µg/ml per una posologia di 1 capsula di FULCRO al giorno, concentrazione che rimane stabile durante i periodi di trattamento continuato.

Distribuzione

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

Metabolismo ed escrezione

Dopo 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 microsomale 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 glucuroconiugato.

Gli studi di farmacocinetica, dopo somministrazione singola permettono di affermare che non c'è accumulo di medicinale.

L'acido fenofibrico non è eliminato in trattamento emodialitico.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta: la DL_{50} per os è stata studiata su più specie animali ed è risultata superiore a 5.000 mg/kg nel topo, ratto e cavia. Nel cane non si è evidenziato alcun segno di tossicità alla dose di 4.000 mg/kg.

La DL_{50} per via i.p. è superiore a 5.000 mg/kg nel ratto e a 500 mg/kg nella cavia.

Tossicità cronica: studi di tossicità cronica sono stati condotti su ratto, cane e scimmia rhesus.

Un aumento degli enzimi epatici ed epatomegalia sono stati osservati durante gli studi condotti sul ratto.

Nel ratto e nel topo trattati con alti dosaggi sono stati evidenziati tumori epatici attribuibili alla proliferazione dei perossisomi. Questi eventi sono specifici dei piccoli roditori e non sono stati osservati in altre specie animali.

Ciò, pertanto, non è rilevante per l'impiego terapeutico nell'uomo.

In uno studio non clinico di tre mesi condotto nei ratti con acido fenofibrato orale, il metabolita attivo del fenofibrato, erano stati osservati tossicità per i muscoli scheletrici (in particolare quelli ricchi di tipo I - miofibre ossidative lente) e degenerazione cardiaca, anemia e diminuzione del peso corporeo. Nessuna tossicità scheletrica è stata osservata a dosi fino a 30 mg/kg (circa 17 volte l'esposizione alla dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD)). Nessun segno di cardiomiotoxicità è stato osservato ad una esposizione di circa 3 volte la massima dose raccomandata nell'uomo. Ulcere reversibili e lesioni nel tratto gastro-intestinale si sono verificati in cani trattati per 3 mesi. Non sono state osservate lesioni gastro-intestinali in questo studio ad una esposizione di circa 5 volte l'esposizione alla dose massima raccomandata nell'uomo.

Gli studi di mutagenesi effettuati con 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 su topo, ratto e coniglio non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno. Sono stati osservati effetti embriotossici alle dosi che provocavano tossicità nelle madri. È stato osservato un prolungamento del periodo di gestazione e difficoltà durante il parto dopo somministrazione di alte dosi.

Ipospermia reversibile e vacuolizzazione testicolare e immaturità delle ovaie sono stati osservati in uno studio di tossicità a dosi ripetute con acido fenofibrico nei cani giovani. Tuttavia non sono stati rilevati effetti sulla fertilità in studi di tossicità riproduttiva non clinici condotti con fenofibrato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio, magnesio stearato, amido pregelatinizzato, sodio laurilsolfato, povidone reticolato, titanio diossido (E171), ferro ossido rosso (E172), ferro ossido giallo (E172), gelatina.

6.2 Incompatibilità

Non sono stati segnalati particolari tipi di incompatibilità.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 30°C e nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio contenente n. 2 blister opachi in PVC/alluminio da 10 capsule.
Ogni confezione contiene 20 capsule.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare 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

BGP Products S.r.l. - Viale Giorgio Ribotta 11, 00144 Roma (RM)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FULCRO 200 mg capsule rigide – 20 capsule

A.I.C. n. 028590014

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 novembre 1994

Data del rinnovo più recente: 15 novembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco