

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Liperial 145 mg compresse rivestite con film.

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 145,0 mg di fenofibrato (nanoparticelle).

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.

Compresse rivestite con film, bianche, di forma allungata con impresso "145" su un lato e "logo Fournier" sull'altro.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Liperial 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 è stata raggiunta una risposta adeguata dopo diversi mesi (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 presa una volta al giorno.

I pazienti in terapia con una capsula da 200 mg o una compressa da 160 mg possono passare ad una compressa di fenofibrato da 145 mg senza ulteriori aggiustamenti della dose.

Popolazione speciale

Pazienti 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 compromissione 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.

Compromissione epatica:

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

Popolazione pediatrica:

La sicurezza e l'efficacia dei fenofibrati in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Pertanto non è raccomandato l'uso dei fenofibrati 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 (compresa la cirrosi biliare e persistenti anomalie della funzione epatica di natura non chiara);
- nota malattia della colecisti;
- insufficienza renale grave (velocità di filtrazione glomerulare stimata <30 mL/min/1,73 m²);
- pancreatite acuta o cronica a eccezione della pancreatite acuta dovuta a grave ipertrigliceridemia;
- nota fotoallergia o reazione di fototossicità durante il trattamento con fibrati o ketoprofene;
- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

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

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Cause secondarie dell'iperlipidemia:

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

Funzione epatica:

Come per altri agenti ipolipemizzanti, sono stati segnalati, in alcuni pazienti, aumenti dei livelli delle transaminasi.

Nella maggioranza dei casi questi aumenti sono stati di carattere transitorio, lieve e asintomatico. Si raccomanda di monitorare i livelli di transaminasi ogni 3 mesi durante i primi 12 mesi di trattamento e dopo periodicamente.

Deve essere posta attenzione ai pazienti che sviluppano un aumento dei livelli di transaminasi e il trattamento deve essere interrotto se i livelli di AST (SGOT) e ALT (SGPT) aumentano più di tre volte rispetto al limite superiore del normale intervallo. In presenza di sintomi indicativi di un'epatite (ad es. ittero, prurito) e la diagnosi è confermata da esami di laboratorio il trattamento con fenofibrato deve essere interrotto.

Pancreas:

È stata segnalata pancreatite in pazienti che assumono fenofibrato (vedere paragrafi Controindicazioni e Effetti indesiderati). Ciò può rappresentare una mancata efficacia in pazienti con ipertrigliceridemia grave, un effetto diretto del farmaco o un fenomeno secondario mediato dalla presenza di calcoli biliari o fango biliare con ostruzione del dotto biliare comune.

Muscolo:

Tossicità muscolare compresi casi rari di rabdomiolisi, con o senza insufficienza renale è stata segnalata a seguito di somministrazione di fibrati e di altri agenti ipolipemizzanti.

L'incidenza di questo disturbo aumenta in caso di ipoalbuminemia e insufficienza renale pregressa.

Pazienti con fattori predisponenti a miopatia e/o rabdomiolisi, inclusi età superiore a 70 anni, anamnesi personale o familiare di patologie muscolari ereditarie, compromissione renale, ipotiroidismo e alto consumo di alcool, possono essere soggetti ad un maggior rischio di sviluppare rabdomiolisi. Per questi pazienti devono essere valutati attentamente i potenziali benefici e rischi della terapia con fenofibrato.

La tossicità muscolare deve essere sospettata in pazienti che presentano mialgia diffusa, miosite, crampi muscolari e debolezza e/o aumenti marcati della CPK (livelli superiori di 5 volte il limite superiore dell'intervallo normale). 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, particolarmente nei casi di preesistente malattia muscolare. Conseguentemente, la concomitante prescrizione di fenofibrato con un inibitore della HMG-CoA reduttasi o un altro fibrato deve essere riservata a pazienti con dislipidemia combinata severa ed elevato rischio cardiovascolare, senza anamnesi di malattia muscolare e monitorando attentamente la potenziale tossicità muscolare.

Funzione renale:

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

Liperial 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.

Eccipienti:

Questo medicinale contiene lattosio, perciò 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.

Questo medicinale contiene saccarosio, perciò i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralasi isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di 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 al monitoraggio dell'INR (International Normalised Ratio).

Ciclosporina:

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

Inibitori della HMG-CoA reduttasi e altri fibrati:

Il rischio di grave tossicità muscolare è aumentato se un fibrato è impiegato in combinazione con gli inibitori della HMG-CoA reduttasi o con altri fibrati.

Tale terapia combinata deve essere adottata con cautela e i pazienti devono essere strettamente monitorati riguardo a segni di tossicità muscolare (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Glitazoni:

Alcuni casi di paradossale riduzione reversibile di colesterolo HDL sono stati segnalati durante l'assunzione concomitante di fenofibrati e glitazoni. Pertanto si raccomanda di monitorare i livelli di colesterolo HDL se uno di questi componenti è aggiunto all'altro e di interrompere entrambe le terapie se i livelli di colesterolo HDL sono troppo bassi.

Enzimi del citocromo P450:

Studi in vitro con microsomi epatici umani, mostrano che fenofibrato e 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 contemporaneamente 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 del fenofibrato nelle donne in gravidanza. Studi sull'animale non hanno mostrato alcun effetto teratogeno. Sono stati riscontrati effetti embriotossici alle dosi che hanno provocato tossicità nelle madri (vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza). Il potenziale rischio per l'uomo è sconosciuto. Pertanto Liperial 145 mg deve essere usato in gravidanza solamente dopo un'accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Allattamento: non è noto se i fenofibrati e/o i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Pertanto i fenofibrati non devono essere utilizzati 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 Liperial.

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

Liperial 145 mg non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare e usare 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) e studi post-marketing^a alle frequenze sotto riportate:

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Comuni ≥1/100, < 1/10	Non comuni ≥1/1.000, < 1/100	Rari ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Molto rari <1/10.000 includere segnalazioni isolate	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Riduzione dell'emoglobina Conta leucocitaria ridotta		
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità		
Patologie del sistema nervoso		Cefalea			
Patologie vascolari		Tromboembolismo (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	Aumento delle transaminasi (vedere paragrafo 4.4)	Colelitiasi (vedere paragrafo 4.4)	Epatite		Ittero, complicanze della colelitiasi ^a (e.s. colecistite, colangite, colica biliare)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Ipersensibilità cutanea (es. eruzione cutanea, prurito, orticaria)	Alopecia Reazioni di fotosensibilità		Reazioni cutanee gravi ^a (es. eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica)
Patologie del sistema muscolo scheletrico, del tessuto connettivo e osseo		Disturbi muscolari (es. mialgia, miosite, spasmi muscolari e debolezza)			Rabdomiolisi ^a
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Disfunzione sessuale			
Patologie sistemiche e condizioni del sito di somministrazione					Affaticamento ^a
Esami diagnostici	Livello di omocisteina nel sangue aumentato **	Aumento della creatinina nel sangue	Aumento dell'urea nel sangue		

* 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 in pazienti che ricevevano fenofibrato rispetto a coloro che ricevevano il placebo (0,8% contro 0,5 %; p=0,031). Nello stesso studio, è stato segnalato 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 statisticamente non 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 µmol/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.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. 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 e istituire appropriate misure di supporto come richiesto.

Il fenofibrato non può essere eliminato con l'emodialisi.

5 PROPRIETÀ 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 (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.

Gli effetti sopra descritto del fenofibrato sulle lipoproteine portano 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.

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 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 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

Liperial 145 mg compresse rivestite 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 Liperial 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 C_{max}) all'acido fenofibrato non è influenzata dal cibo.

Distribuzione:

L'acido fenofibrato 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 fenofibrato. 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 fenofibrato e del suo coniugato glucuronidato.

Nei pazienti anziani la clearance plasmatica totale apparente dell'acido fenofibrato 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 fenofibrato non viene eliminato con l'emodialisi.

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

5.3. Dati preclinici di sicurezza

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 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.

E' stato osservato un prolungamento del periodo di gestazione e difficoltà durante il parto ad alte dosi.

Ipospermia reversibile e vacuolizzazione testicolare e l'im maturità 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

Nucleo:

Saccarosio,
Lattosio monoidrato,
Cellulosa microcristallina silicizzata,
Crospovidone,
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

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister termoformati (in PVC/PE/PVDC trasparente sigillati con un foglio di alluminio).

Confezioni da 10 o 14 compresse ciascuno.

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

Confezioni ospedaliere: 280 (10x28) e 300 (10x30) compresse.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MYLAN IRE HEALTHCARE Limited

Unit 35/36 Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, Ireland (IE)

8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- AIC n. 037160013 - "145 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister
PVC/PE/PVDC
- AIC n. 037160025 - "145 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister
PVC/PE/PVDC
- AIC n. 037160037 - "145 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister
PVC/PE/PVDC
- AIC n. 037160049 - "145 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister
PVC/PE/PVDC
- AIC n. 037160052 - "145 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister
PVC/PE/PVDC
- AIC n. 037160064 - "145 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister
PVC/PE/PVDC
- AIC n. 037160076 - "145 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister
PVC/PE/PVDC
- AIC n. 037160088 - "145 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister
PVC/PE/PVDC
- AIC n. 037160090 - "145 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister
PVC/PE/PVDC
- AIC n. 037160102 - "145 mg compresse rivestite con film" 280 (10x28) compresse in blister
PVC/PE/PVDC CONF. OSP.
- AIC n. 037160114 - "145 mg compresse rivestite con film" 300 (10x30) compresse in blister
PVC/PE/PVDC CONF. OSP.

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06/10/2007

Data dell'ultimo rinnovo:

Agenzia Italiana del Farmaco