

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
(SPC)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LIPIDIL® 200mg, καψάκια σκληρά

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 200 mg φαινοφιμπράτης (fenofibrate).

Για τα έκδοχα, βλ. 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκια σκληρά.

Καψάκια από πορτοκαλί σκληρή ζελατίνη

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Lipidil 200mg ενδείκνυται ως συμπλήρωμα της δίαιτας και άλλων μη φαρμακολογικών θεραπειών (π.χ άσκησης, μείωσης βάρους) για τις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Θεραπεία της σοβαρής υπερτριγλυκεριδαιμίας με ή χωρίς χαμηλή HDL χοληστερόλη

- Μικτού τύπου υπερλιπιδαιμία, όταν μια στατίνη αντενδείκνυται ή δεν γίνεται ανεκτή.

- Μικτή υπερλιπιδαιμία σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, σε συνδυασμό με στατίνη, όταν τα τριγλυκερίδια και η HDL χοληστερόλη δεν ελέγχονται επαρκώς.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες

Στους ενήλικες, συστήνεται αρχική δόση 200mg ημερησίως χορηγούμενη ως ένα καψάκιο των 200mg.

Το Lipidil 200mg πρέπει να λαμβάνεται με τροφή, επειδή απορροφάται λιγότερο με άδειο στομάχι. Τα διαιτητικά μέτρα που ίσχυαν πριν από τη θεραπεία, θα πρέπει να συνεχιστούν.

Ηλικιωμένοι

Στους ηλικιωμένους ασθενείς χωρίς νεφρική ανεπάρκεια, συστήνεται η συνήθης δόση των ενηλίκων.

Νεφρική ανεπάρκεια

Στη νεφρική ανεπάρκεια, η δόση μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί ανάλογα με το ρυθμό κάθαρσης της κρεατίνης, για παράδειγμα:

Κάθαρση της κρεατίνης (ml/min)	Δοσολογία*
20 - 60	Δύο καψάκια των 67mg
10 - 20	Ένα καψάκιο των 67mg

* Σε αυτή την περίπτωση έχει χρησιμοποιηθεί η φαινοφιμπράτη των 67mg.

Ηπατική νόσος

Δεν έχουν γίνει έρευνες σε ασθενείς με ηπατική νόσο.

4.3 Αντενδείξεις

Το Lipidil των 200mg αντενδείκνυται σε παιδιά, σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ή νεφρική

δυσλειτουργία, νόσο της χοληδόχου κύστης και χολική κίρρωση και ανεξήγητη εμένουσα ηπατική δυσλειτουργία, σε ασθενείς με υπερευαισθησία στην δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα, γνωστή αντίδραση φωτοαλλεργίας ή φωτοτοξικότητας κατά την διάρκεια θεραπείας με φιμπράτες ή κετοπροφαίνη και σε ασθενείς με χρόνια ή οξεία παγκρεατίτιδα με την εξαίρεση της οξείας παγκρεατίτιδας λόγω σοβαρής υπερτριγλυκεριδαιμίας.

4.4 **Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η πιθανότητα η φαινοφιμπράτη / το φαινοφιμπρικό οξύ να επηρεάζουν το μεταβολισμό άλλων φαρμάκων δεν έχει διερευνηθεί πλήρως *in vitro* ή *in vivo*. Οι αλληλεπιδράσεις δεν μπορούν να προβλεφθούν και επομένως συνίσταται προσοχή όταν η φαινοφιμπράτη συνδυάζεται με άλλα φάρμακα.

Στη Νεφρική Ανεπάρκεια

Στη νεφρική δυσλειτουργία, η δόση της φαινοφιμπράτης μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί, ανάλογα το ρυθμό της κάθαρσης της κρεατινίνης (βλ. Παράγραφο 4.2). Σε ηλικιωμένους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να εξετάζεται η μείωση της δόσης.

Η αγωγή πρέπει να διακοπεί στην περίπτωση αύξησης της κρεατινίνης σε επίπεδο μεγαλύτερο του 50% της Ανώτερης Φυσιολογικής Τιμής. Συνιστάται να γίνεται μέτρηση της κρεατινίνης κατά την διάρκεια των τριών πρώτων μηνών από την έναρξη της αγωγής και μετά περιοδικά (για τις συνιστώμενες δόσεις βλ. Παράγραφο 4.2 «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης»).

Τρανσαμινάσες

Σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να βρεθούν ελαφρώς αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών στον ορό αλλά αυτά σπάνια επηρεάζουν στη θεραπεία. Ωστόσο, συστήνεται να παρακολουθούνται οι τρανσαμινάσες στον ορό κάθε τρεις μήνες, κατά τη διάρκεια των πρώτων δώδεκα μηνών της θεραπείας και μετά περιοδικά. Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί στην περίπτωση που η αύξηση των ALT (SGPT) ή ASAT (SGOT) είναι πάνω από τις εκατό διεθνείς μονάδες ή 2-3 φορές πάνω από την Ανώτερη Φυσιολογική Τιμή. Εάν εμφανιστούν συμπτώματα ενδεικτικά ηπατίτιδας (π.χ. ίκτερος, κνησμός) θα πρέπει να διενεργηθούν εργαστηριακές εξετάσεις για έλεγχο και πιθανώς να χρειαστεί η διακοπή της θεραπείας με τη φαινοφιμπράτη.

Παγκρεατίτιδα

Έχει αναφερθεί παγκρεατίτιδα σε ασθενείς που έπαιρναν φαινοφιμπράτη (βλ. Παραγράφους 4.3. και 4.8.). Αυτό μπορεί να αντιπροσωπεύει είτε έλλειψη αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία είτε άμεση επίδραση του φαρμάκου ή και δευτερογενές φαινόμενο απόφραξης του κοινού χοληδόχου πόρου που προέκυψε από σχηματισμό χολόλιθων ή ιζήματος.

Μυοπάθεια

Οι ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για μυοπάθεια και / ή ραβδομυόλυση, που συμπεριλαμβάνουν ηλικία άνω των 70 ετών, ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών, νεφρική ανεπάρκεια, υποθυρεοειδισμό ή αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ, μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν ραβδομυόλυση. Για αυτούς τους ασθενείς, τα ενδεχόμενα οφέλη και οι κίνδυνοι της θεραπείας με φαινοφιμπράτη θα πρέπει να σταθμίζονται προσεκτικά.

Μυϊκή τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένων και των πολύ σπανίων περιπτώσεων ραβδομυόλυσης, έχουν αναφερθεί με την χορήγηση φιμπρατών και άλλων υπολιπιδαιμικών παραγόντων. Η συχνότητα αυτής της διαταραχής αυξάνεται σε περιπτώσεις υποαλβουμιναιμίας και προηγούμενης νεφρικής ανεπάρκειας. Υποψίες για μυϊκή τοξικωση θα πρέπει να υπάρχουν σε ασθενείς που παρουσιάζουν διάχυτη μυαλγία, μυοσίτιδα, μυϊκούς σπασμούς και αδυναμία και / ή εμφανή αύξηση της CPK (σε επίπεδα που υπερβαίνουν 5 φορές τις κανονικές τιμές). Σε αυτές τις περιπτώσεις η θεραπεία με

φαινοφιμπράτη πρέπει να διακόπτεται.

Ο κίνδυνος της μυϊκής τοξίκωσης μπορεί να αυξηθεί εάν το φάρμακο χορηγείται μαζί με μία άλλη φιβμπράτη ή με έναν αναστολέα της HMG-CoA ρεδοουκτάσης, ιδίως σε περιπτώσεις προϋπάρχουσας μυϊκής νόσου. Ως εκ τούτου, η συγχορήγηση της φαινοφιμπράτη με μία στατίνη θα πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς με σοβαρή μική δυσλιπιδαιμία και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, που δεν έχουν ιστορικό μυϊκής νόσου. Η συνδυασμένη αυτή θεραπεία θα πρέπει να εφαρμόζεται με προσοχή και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ενδείξεις μυϊκής τοξίκωσης.

Σε υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς στους οποίους χορηγούνται οιστρογόνα ή αντισυλληπτικά που περιέχουν οιστρογόνα, θα πρέπει να εξακριβωθεί αν η υπερλιπιδαιμία είναι πρωτογενούς ή δευτερογενούς φύσης (πιθανή αύξηση των τιμών των λιπιδίων οφειλόμενη σε οιστρογόνα χορηγούμενα από το στόματος).

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λακτόζη. Επομένως, ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, Lapp ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης – γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά

Η φαινοφιμπράτη ενισχύει τη δράση των από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών και ίσως αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Στους ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος χορηγούμενη αντιπηκτική θεραπεία, η δόση του αντιπηκτικού θα πρέπει να μειωθεί περίπου κατά το ένα τρίτο στην αρχή της θεραπείας και σταδιακά να προσαρμόζεται, εάν είναι απαραίτητο, ανάλογα με την παρακολούθηση του INR (International Normalised Ratio= Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση).

Αναστολείς της HMG-CoA ρεδοουκτάσης ή άλλες φιβμπράτες

Ο κίνδυνος για σοβαρή μυϊκή τοξίκωσης είναι αυξημένος εάν η φαινοφιμπράτη συγχορηγείται με αναστολείς της HMG-CoA ρεδοουκτάσης ή άλλες φιβμπράτες. Η συνδυασμένη αυτή θεραπεία θα πρέπει να εφαρμόζεται με προσοχή και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ενδείξεις μυϊκής τοξίκωσης. (βλέπε Παράγραφο 4.4).

Κυκλοσπορίνη

Σε ασθενείς με μεταμόσχευση καρδιάς, ταυτόχρονη χορήγηση φαινοφιμπράτης (200mg άπαξ ημερησίως) και κυκλοσπορίνης δεν επηρέασαν σημαντικά τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους σε κατάσταση δυναμικής ισορροπίας της κυκλοσπορίνης. Όμως, κατά την ταυτόχρονη χορήγηση της φαινοφιμπράτης και της κυκλοσπορίνης, έχουν αναφερθεί μερικά σοβαρά περιστατικά αναστρέψιμης νεφρικής δυσλειτουργίας. Επομένως η νεφρική λειτουργία αυτών των ασθενών πρέπει να παρακολουθείται στενά και η θεραπεία με φαινοφιμπράτη να διακόπτεται σε περιπτώσεις σοβαρής αλλοίωσης των εργαστηριακών τιμών.

Άλλες ταυτόχρονες θεραπείες

Η πιθανότητα η φαινοφιμπράτη / το φαινοφιμπρικό οξύ να επηρεάζουν τον μεταβολισμό των άλλων φαρμάκων δεν έχει διερευνηθεί πλήρως *in vitro* ή *in vivo*. Οι αλληλεπιδράσεις δεν μπορούν να προβλεφθούν και επομένως συνιστάται προσοχή εάν η φαινοφιμπράτη συνδυάζεται με άλλα φάρμακα. Μελέτες αλληλεπίδρασης *in vitro* υποδηλώνουν αντικατάσταση της φαινυλβουταζόνης από τις θέσεις πρόσδεσης πρωτεϊνών στο πλάσμα.

Κυτόχρωμα P450 :

Μελέτες in vitro που χρησιμοποιούν ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα, δείχνουν ότι η φαινοφιμπράτη και το φαινοφιμπρικό οξύ δεν είναι αναστολείς των ισομορφών CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 ή CYP1A2 του κυτοχρώματος (CYP) P450. Είναι ασθενείς αναστολείς του CYP2C19 και του CYP2A6, και στις θεραπευτικές συγκεντρώσεις, ήπιοι προς μέτριοι αναστολείς του CYP2C9.

Οι ασθενείς στους οποίους συγχρηγείται φαινοφιμπράτη με φάρμακα που μεταβολίζονται στο CYP2C19, CYP2A6 και ειδικά στο CYP2C9, με στενό θεραπευτικό δείκτη (παράθυρο) πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και, εάν αυτό κριθεί απαραίτητο, συστήνεται προσαρμογή της δοσολογίας των φαρμακών αυτών.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την χρήση της φαινοφιμπράτη σε εγκύους. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έδειξαν τερατογόνο δράση. Εμβρυοτοξική δράση εμφανίστηκε σε δόσεις εντός του εύρους της τοξικότητας για τη μητέρα (βλ. Παράγραφο 5.3). Είναι άγνωστο αν υπάρχει ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο. Δεν υπάρχουν στοιχεία για την απέκκριση της φαινοφιμπράτης και / ή των μεταβολιτών της στο μητρικό γάλα. Συνεπώς συστήνεται να μη χορηγείται φαινοφιμπράτη σε εγκύους ή θηλάζουσες.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Καμία επίδραση δεν έχει σημειωθεί έως σήμερα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες που ανφέρονται κατά την διάρκεια της θεραπείας με φαινοφιμπράτη είναι πεπτικές, γαστρικές ή εντερικές διαταραχές.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές (n=2344) με τη συχνότητα που αναφέρεται παρακάτω:

Κατηγορία οργάνων κατά το σύστημα MedDRA	Συχνές >1/100, <1/10	Όχι συχνές >1/1.000, <1/100	Σπάνιες >1/10.000, <1/1.000	Πολύ σπάνιες <1/10.000, Συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Μείωση της αιμοσφαιρίνης και των λευκών αιμοσφαιρίων	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθη-σία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία	Κόπωση και ίλιγγος	
Αγγειακές διαταραχές		Θρομβοεμβολή (πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση)*		Υπερευαισθη-σία
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Γαστρεντερικά σημεία και συμπτώματα (Ναυτία, κοιλιακό άλγος,	Παγκρεατίτιδα*		

	έμετος, διάρροια, μετεωρισμός)			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αύξηση τρανσαμινασών	Χολολιθίαση	Ηπατίτιδα	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός)	Αλωπεκία Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυϊκές διαταραχές (π.χ. μυαλγία, μυοσίτιδα, μυικοί σπασμοί και αδυναμία).		
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Σεξουαλική δυσλειτουργία		
Παρακλινικές εξετάσεις		Αύξηση κρεατινίνης αίματος	Αύξηση ουρίας αίματος	

Στην μελέτη FIELD, μία τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που διεξήχθη σε 9.795 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, παρατηρήθηκε μία στατιστικά σημαντική αύξηση στα περιστατικά παγκρεατίτιδας στους ασθενείς που έπαιρναν φαινοφιμπράτη σε σχέση με τους ασθενείς που έπαιρναν εικονικό φάρμακο (0,8% έναντι 0,5%, $p=0,031$). Στην ίδια μελέτη, αναφέρθηκε μία στατιστικά σημαντική αύξηση στην εμφάνιση πνευμονικής εμβολής (0,7% στην ομάδα που έπαιρνε εικονικό φάρμακο έναντι 1,1% στην ομάδα που έπαιρνε φαινοφιμπράτη, $p=0,022$) και μία στατιστικά ασήμαντη αύξηση στα περιστατικά εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (εικονικό φάρμακο: 1,0% [48/ 4900 ασθενείς] έναντι φαινοφιμπράτη 1,4% [67/ 4895 ασθενείς], $p=0,074$).

Πέραν των παραπάνω συμβαμάτων που αναφέρθηκαν κατά την διάρκεια κλινικών δοκιμών, οι κάτωθι ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν αυθόρμητες αναφορές από τη μετεγκριτική χρήση της φαινοφιμπράτης. Η ακριβής συχνότητα αυτών δεν μπορεί να υπολογισθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα και γι' αυτό το λόγο ταξινομείται ως «άγνωστη»:

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:

Διάμεσες πνευμονοπάθειες

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:

Ραβδομύωση

4.9 **Υπερδοσολογία**

Έχουν αναφερθεί μόνον αδημοσίευτα περιστατικά υπερδοσολογίας φαινοφιμπράτης. Στην πλειονότητα των περιστατικών δεν αναφέρθηκαν συμπτώματα υπερδοσολογίας.

Δεν είναι γνωστά ειδικά αντίδοτα. Σε υποψία υπερδοσολογίας, θα πρέπει να γίνει συμπτωματική θεραπεία και να ληφθούν τα απαραίτητα υποστηρικτικά μέτρα. Η φαινοφιμπράτη δεν μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία

Παράγοντες που ελαττώνουν τα λιπίδια του ορού / παράγοντες που ελαττώνουν τη χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια / φιμπράτες

Κώδικος ATC: C10 AB 05

Η υπολιπιδαιμική δράση της φαινοφιμπράτης που παρατηρείται στην κλινική πρακτική έχει εξηγηθεί με την *in vivo* ενεργοποίηση των Υποδοχέων Ενεργοποιούμενων από Πολλαπλασιαστές Υπεροξυσωματίων τύπου άλφα ("Peroxisome Proliferator Activated Receptor type α " - PPAR α) σε διαγονιδιακά ποντίκια και κυτταροκαλλιέργειες ανθρώπινων ηπατοκυττάρων. Με αυτό το μηχανισμό η φαινοφιμπράτη αυξάνει την λιπόλυση και την απομάκρυνση των πλουσίων σε τριγλυκερίδια αθηροματογόνων σωματιδίων από το πλάσμα ενεργοποιώντας την λιποπρωτεϊνική λιπάση και μειώνοντας την παραγωγή της αποπρωτεΐνης apoCIII. Η ενεργοποίηση των PPAR α προκαλεί επίσης αύξηση της σύνθεσης των αποπρωτεϊνών apoAI και apoAII και της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) χοληστερόλης.

Η προαναφερθείσα δράση της φαινοφιμπράτης επί των λιποπρωτεϊνών οδηγεί σε μείωση των κλασμάτων πολύ χαμηλής και χαμηλής πυκνότητας (VLDL και LDL) που περιέχουν apoB και σε αύξηση των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνικών κλασμάτων (HDL) που περιέχουν apoAI και apoAII.

Επιπρόσθετα, τροποποιώντας τη σύνθεση και τον καταβολισμό των VLDL-κλασμάτων η φαινοφιμπράτη αυξάνει την κάθαρση της LDL και μειώνει τις μικρές πυκνές LDL, τα επίπεδα των οποίων είναι αυξημένα στον αθηρογόνο λιποπρωτεϊνικό φαινότυπο, μία κοινή διαταραχή σε ασθενείς με κίνδυνο για Στεφανιαία Νόσο.

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με φαινοφιμπράτη, η ολική χοληστερόλη μειώθηκε από 20 έως 25%, τα τριγλυκερίδια από 40 έως 50% και η HDL-χοληστερόλη αυξήθηκε από 10 έως 30%.

Σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς, με μείωση της LDL-χοληστερόλης από 20 έως 30%, η συνολική δράση επί της χοληστερόλης έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση των λόγων ολικής χοληστερόλης/HDL-χοληστερόλης, LDL-χοληστερόλης/HDL-χοληστερόλης, ή apoB/apoAI, οι οποίοι θεωρούνται όλοι αθηρωματικοί δείκτες.

Οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου και Lp(a) έχουν παρουσιάσει σημαντική μείωση στις μετρήσεις τους κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με φαινοφιμπράτη.

Οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει θετική συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων λιπιδίων στον ορό και του αυξημένου κινδύνου στεφανιαίας καρδιακής νόσου.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι θεραπεία με φιμπράτες μπορεί να μειώσει τα συμβάματα στεφανιαίας νόσου αλλά δεν έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη θνητότητα από όλες τις αιτίες στην πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου.

Η ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) ήταν μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 5.518 ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που έλαβαν θεραπεία φαινοφιμπράτης σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη. Η θεραπεία φαινοφιμπράτης με σιμβαστατίνη δεν επέδειξε σημαντικές διαφορές συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη στη σύνθετη πρωταρχική έκβαση του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, του μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και του καρδιαγγειακού θανάτου (πηλίκου κινδύνου [HR] 0,92, 95% (διάστημα εμπιστοσύνης = CI) 0,79-1,08, $p = 0,32$, μείωση απόλυτου κινδύνου: 0,74%). Στην προκαθορισμένη υποομάδα δυσλιπιδαιμικών ασθενών, που ορίζονται ως εκείνοι στο κατώτερο τριτημόριο της HDL χοληστερόλης (≤ 34 mg/dl ή 0,88 mmol/L) και στο υψηλότερο τριτημόριο των TG

(≥ 204 mg/dl ή 2,3 mmol/L) στην έναρξη της θεραπείας, η θεραπεία φαινοφιμπράτης με σιμβαστατίνη κατέδειξε μια 31% σχετική μείωση συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη για τη σύνθετη πρωταρχική έκβαση (πηλίκo κινδύνου [HR] 0,69, 95% (διάστημα εμπιστοσύνης = CI) 0,49-0,97, $p = 0,03$, μείωση απόλυτου κινδύνου:4,95%). Μια άλλη ανάλυση προκαθορισμένης υποομάδας προσδιόρισε μια στατιστικά σημαντική θεραπευτική αγωγή με αλληλεπίδραση φύλου ($p = 0,01$) υποδεικνύοντας πιθανό θεραπευτικό όφελος της συνδυασμένης θεραπείας στους άνδρες ($p = 0,037$) αλλά δυνητικά υψηλότερο κίνδυνο για την πρωταρχική έκβαση στις γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με συνδυασμένη θεραπευτική αγωγή συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη ($p = 0,069$). Αυτό δεν παρατηρήθηκε στην προαναφερθείσα υποομάδα ασθενών με δυσλιπιδαιμία αλλά δεν υπήρξε επίσης κανένα σαφές τεκμήριο οφέλους στις δυσλιπιδαιμικές γυναίκες που έλαβαν θεραπεία φαινοφιμπράτης με σιμβαστατίνη και δεν θα μπορούσε να αποκλειστεί μια πιθανή επιβλαβής επίδραση στην υποομάδα αυτή.

Τα αποτελέσματα της Μελέτης Παρέμβασης σε Διαβητικούς Ασθενείς με Αθηρωμάτωση (DAIS) έδειξαν ότι η φαινοφιμπράτη μειώνει σημαντικά την αγγειογραφική εξέλιξη της εστιακής στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και υπερλιποπρωτεϊναιμία. Η DAIS ήταν μια διπλή – τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 418 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και υπερλιποπρωτεϊναιμία (μέσος όρος ολικής χοληστερόλης 5,57 mmol/L, τριγλυκεριδίων 2,54 mmol/L, LDL χοληστερόλης 3,37 mmol/L, HDL χοληστερόλης 1,03 mmol/L). Η θεραπεία με φαινοφιμπράτη για μέσο όρο 38 μήνες είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της εξέλιξης της εστιακής στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης κατά 40%, όπως εκτιμήθηκε από ποσοτική στεφανιαία αγγειογραφία.

Παρουσιάστηκε υποχώρηση των ξανθωμάτων κατά τη διάρκεια θεραπείας με φαινοφιμπράτη.

Επιπλέον, η φαινοφιμπράτη έχει ουρικοζουρική δράση .

5.2 **Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η απορρόφηση της φαινοφιμπράτης στη γαστρεντερική οδό αυξάνεται όταν λαμβάνεται μαζί με τροφή. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε κατάσταση δυναμικής ισορροπίας βρίσκεται στο εύρος των 10 ως 15 μg/ml κατά τη διάρκεια της συνολικής ημερήσιας δοσολόγησης 200mg micronised φαινοφιμπράτη.

Μετά από χορήγηση από του στόματος, η φαινοφιμπράτη υδρολύεται ταχέως από εστεράσες στον δραστικό μεταβολίτη φαινοφιμπρικό οξύ.

Η αμετάβλητη φαινοφιμπράτη δεν ανιχνεύεται στο πλάσμα. Το φαινοφιμπρικό οξύ, ο κύριος μεταβολίτης του πλάσματος, συνδέεται ισχυρά με την αλβουμίνη πλάσματος (περισσότερο από 99%) και μπορεί να αντικαταστήσει τα σύμπλοκα της αντι-βιταμίνης K από τις θέσεις πρόσδεσης με τη δυνατότητα να αυξάνει την αντι-πηκτική δράση τους.

Το μέγιστο συγκέντρωσης στο πλάσμα παρατηρείται σε μια μέση περίοδο 5 ωρών μετά τη χορήγηση.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της απομάκρυνσης του φαινοφιμπρικού οξέος είναι περίπου 20 ώρες.

Το φάρμακο απεκκρίνεται κυρίως δια της νεφρικής οδού: το 70% σε 24 ώρες και το 88% σε 6 ημέρες, στον ίδιο χρόνο φτάνει στο 93% η συνολική απέκκριση στα ούρα και τα κόπρανα. Η φαινοφιμπράτη απεκκρίνεται κυρίως με τη μορφή του fenofibric acid (9 με 11%) και του γλυκουρονικού της παραγώγου.

Μετά τη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων, οι κινητικές μελέτες δείχνουν απουσία άθροισης του προϊόντος.

Το φαινοφιμπρικό οξύ δεν απομακρύνεται κατά την αιμοδιύλιση.

5.3 **Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια**

Μελέτες χρόνιας τοξικότητας δεν έδειξαν στοιχεία ειδικής τοξικότητας για την φαινοφιμπράτη.

Τα αποτελέσματα μελετών μεταλλαξιγένεσης ήταν αρνητικά .

Σε επίμυες και μύες ευρέθησαν, μετά την χορήγηση υψηλών δόσεων, ηπατικά καρκινώματα τα οποία αποδίδονται στον πολλαπλασιασμό των υπεροξωσμάτων. Αυτές οι μεταβολές εμφανίζονται ειδικά σε μικρά τρωκτικά και δεν παρατηρήθηκαν σε άλλα είδη ζώων. Αυτά δεν σχετίζονται με την θεραπευτική

χρήση στον άνθρωπο.

Μελέτες σε μύες, επίμυες και κουνέλια δεν έδειξαν τερατογόνο δράση. Εμβρυοτοξική δράση εμφανίστηκε σε δόσεις στο εύρος της τοξικότητας για τη μητέρα. Παράταση της κύησης και δυσκολίες κατά τον τοκετό εμφανίστηκαν σε υψηλές δόσεις. Δεν υπάρχει δείγμα επίδρασης στη γονιμότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Έκδοχα:

Lactose monohydrate, magnesium stearate, pregelatinised maize starch, sodium lauryl sulfate, crospovidone.

Κέλυφος Καψακίου: gelatin, titanium dioxide (E 171), ferrous oxide ή red iron oxide (E 172) και erythrosine (E127).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για προφύλαξη από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες: 30 καψάκια σε κυψέλες (PVC/Aluminium).

6.6 Οδηγίες χρήσης/ χειρισμού

Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Abbott Laboratories (Ελλάς) Α.Β.Ε.Ε.,
Λ. Βουλιαγμένης 512, 17456 Άλιμος
Τηλ. : 210 99 85 222

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 45585/18-09-2009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

Ημερομηνία πρώτης Αδείας: 18-10-1994

Ημερομηνία τελευταίας Ανανέωσης Αδείας: 18-09-2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: